

UNIVERSITÄT HAMBURG
UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

**Assoziation zwischen der präklinischen Erhebung der qSOFA
Parameter und der Einleitung einer zielgerichteten Sepsistherapie
- eine retrospektive Kohortenstudie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jochen Kraxner
aus Bünde

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 02.07.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Marlene Fischer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Martin Petzoldt

Nur aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text grammatikalisch die männliche Form verwendet. Weibliche Bezeichnungen sind damit ausdrücklich eingeschlossen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	6
2.	Einleitung.....	7
2.1.	Definition der Sepsis.....	7
2.2.	Epidemiologie	10
2.3.	Pathophysiologie der Sepsis.....	11
2.4.	Diagnostik der Sepsis	16
2.4.1.	Fokus der Sepsis.....	16
2.4.2.	Klinische Untersuchungsparameter	17
2.4.3.	Erregernachweis.....	19
2.4.4.	Laborchemische Untersuchung	20
2.5.	Behandlung der Sepsis.....	22
2.5.1.	Verabreichung von antimikrobieller Therapie.....	22
2.5.2.	Volumentherapie	24
2.5.3.	Einsatz von Vasopressoren	24
2.5.4.	Fokussanierung.....	24
2.5.5.	Weitere Organunterstützung.....	25
2.5.6.	Initiale Sepsistherapie.....	26
2.6.	Präklinische Versorgung durch den Rettungsdienst.....	27
2.7.	Sepsis in der präklinischen Versorgung durch den Rettungsdienst.....	30
2.8.	Herleitung der Fragestellung.....	31
3.	Material und Methodik	32
3.1.	Studiendesign.....	32
3.2.	Patientenkollektiv.....	32
3.3.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
3.3.1.	Einschlusskriterien.....	32
3.3.2.	Ausschlusskriterien.....	33
3.4.	Studienendpunkte.....	33
3.4.1.	Primärer Endpunkt.....	33
3.4.2.	Sekundärer Endpunkt	33
3.5.	Datengewinnung.....	33
3.6.	Berechnung und Definition der Parameter	34
3.6.1.	qSOFA-Score	34
3.6.2.	SIRS-Kriterien.....	34
3.6.3.	Art der rettungsdienstlichen Versorgung	34

3.6.4. Studienendpunkte.....	34
3.7. Statistische Auswertung.....	35
3.7.1. Studiengröße.....	35
3.7.2. Deskriptive und vergleichende Analyse	36
3.7.3. Multiple lineare Regressionsmodelle	36
4. Ergebnisse	39
4.1. Patienteneinschluss.....	39
4.2. Studienkohorte	40
4.3. Dokumentationsqualität von Vitalparametern.....	43
4.4. Präklinische Therapie	45
4.5. Sepsis Indikatoren	46
4.6. Studienendpunkte.....	47
4.7. Multiples lineares Regressionsmodell	51
5. Diskussion	55
6. Zusammenfassung	67
7. Anhang	69
7.1. Abkürzungsverzeichnis	69
7.2. Abbildungsverzeichnis	71
7.3. Tabellenverzeichnis	72
7.4. Literaturverzeichnis.....	73
7.5. Danksagung	83
7.6. Lebenslauf	84
7.7. Eidesstattliche Erklärung	85

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Fragestellung dieser Promotionsarbeit ist, ob die präklinische Erhebung der qSOFA Parameter (quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) mit einer verkürzten "Zeit bis zur Antibiotika-Gabe" (primärer Endpunkt) und einer verkürzten "Zeit bis zur Volumentherapie" im Vergleich zur Standardbewertung von Sepsis Indikatoren verbunden ist.

Die Daten und Ergebnisse dieser Studie wurden auf dem 21. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI) im Jahr 2021 in Form eines Posters präsentiert. Der Titel lautete: „Assoziation zwischen präklinisch erhobenen Vitalparametern und der Einleitung einer zielgerichteten Sepsistherapie - eine retrospektive Kohortenstudie“.

Ebenso ging eine Veröffentlichung als wissenschaftliches Paper unter dem Titel „Is Prehospital Assessment of qSOFA Parameters Associated with Earlier Targeted Sepsis Therapy? A Retrospective Cohort Study“, erschienen am 17. Juli 2022 im Journal of Clinical Medicine, hervor (Dankert et al., 2022).

2. Einleitung

2.1. Definition der Sepsis

Eine Expertengruppe der ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) und der SCCM (Society of Critical Care Medicine) legte im Jahr 2016 die folgende Definition der Sepsis fest: Die Sepsis ist eine akute lebensbedrohende Organfunktionsstörung aufgrund einer fehlregulierten Infektionsantwort, die mit einer hohen Inzidenz an Schock und Organversagen einhergeht (Singer et al., 2016).

Im Rahmen dieser Internationalen Konsensus Konferenz wurden zur strukturierten Diagnosefindung bei Sepsis, der SOFA-Score (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) und der qSOFA-Score (quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) festgelegt (Singer et al., 2016). Der SOFA-Score soll bei der Bestimmung der Schwere einer Organdysfunktion und der qSOFA bei der Erkennung von erhöhter Mortalität bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion helfen. Darüber hinaus definiert die Leitlinie den septischen Schock: Dieser liegt vor, wenn der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution und/oder mit der Gabe von Vasopressoren, nicht bei ≥ 65 mmHg liegt und ein Serumlaktat > 2 mmol/l ist (Seymour et al., 2016, Singer et al., 2016).

SOFA-Score:

Der Score betrachtet sechs Organ- bzw. Funktionssysteme: die Atmung, die Gerinnung, die Leber, das kardiovaskuläre System, das Bewusstsein und die Niere. Es werden Vitalparameter, Laborparameter und Beatmungsparameter erhoben. Ebenso spielt die Dosis der Katecholamine, als Marker der Kreislauffunktion und des peripheren Gewebswiderstands, und die Urinausscheidung, als Marker der Nierenfunktion, eine Rolle. Die zu erhebenden Werte sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt. Die einzelnen Organsysteme werden bewertet und diese Bewertung aufsummiert. Bei einer Erhöhung des Punktwerts im klinischen Verlauf liegt eine Verschlechterung des Patientenzustandes vor. Steigt der Wert um zwei oder mehr Punkte, so ist nach der aktuellen Definition beim Patienten eine Organdysfunktion vorhanden. Ergänzt sich dies mit einer bestätigten Infektion, so ist dies als Sepsis zu definieren. Bei unbekannter Ausgangslage wird ein Ausgangswert des SOFA-Scores von null Punkten angenommen. Vorbestehende (akute oder chronische) Organdysfunktionen sind bei den Patienten zu berücksichtigen (Singer et al., 2016).

Tabelle 1: SOFA-Score

Organsystem	Punkte				
	0	1	2	3	4
Atmung:					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 und beatmet	<100 und beatmet
Gerinnung:					
Thrombozyten (*10 ³ /μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
Leber:					
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Kardiovaskulär:					
	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 μg/kg/min oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin 5,1-15 μg/kg/min oder Adrenalin ≤0,1 μg/kg/min oder Noradrenalin ≤0,1 μg/kg/min	Dopamin >15 μg/kg/min oder Adrenalin >0,1 μg/kg/min oder Noradrenalin >0,1 μg/kg/min
Zentrales Nervensystem:					
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Niere:					
Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5,0
Urinausscheidung ml/Tag				<500	<200

Kriterien des SOFA-Scores; Abkürzung: PaO₂: Arterieller Sauerstoff-Partialdruck, FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion (Singer et al., 2016)

Der SOFA-Score ist für die Vorhersage von Mortalität auf einer Intensivstation validiert und ist vorangegangenen Bewertungskriterien für eine Sepsis überlegen (Singer et al., 2016).

Der Score wurde für die Bewertung von Patienten auf einer Intensivstation erstellt. Eine Anwendung in der präklinischen Notfallmedizin ist nicht vorgesehen und aufgrund der zu erhebenden Parameter nicht praktikabel (Obermaier et al., 2021, Brunkhorst et al., 2020).

qSOFA-Score:

Zur schnelleren Identifizierung einer Sepsis außerhalb der Intensivstation sieht die aktuelle Sepsis-3 Leitlinie die Anwendung des quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (qSOFA) als Screeningtest vor (Singer et al., 2016, Rhodes et al., 2017). Der qSOFA soll unkompliziert und schnell als „Bedside-Test“ durchgeführt werden können, ohne dass zusätzlich Laborparameter, Beatmungsparameter oder ähnliches erhoben

werden müssen (Singer et al., 2016). Ziel ist die Früherkennung von Sepsis zu fördern (Evans et al., 2021).

Der qSOFA-Score untersucht drei Parameter:

Tabelle 2: qSOFA-Score

Atemfrequenz	≥ 22/min
Bewusstsein	Vigilanzminderung
Systolischer Blutdruck	≤ 100mmHg

Kriterien des SOFA-Scores (Singer et al., 2016)

Sind zwei der drei Werte auffällig, spricht man von einem positiven qSOFA und es sollte dem Verdacht der Sepsis weiter nachgegangen werden und in Folge der umfassende SOFA-Score ermittelt werden (Singer et al., 2016, Brunkhorst et al., 2020).

Die Stärke des Scores liegt in der prädiktiven Validität (Brunkhorst et al., 2020). Die Verwendung des qSOFA-Scores ist wegen der niedrigen Sensitivität zur Erkennung der Sepsis umstritten (Tusgul et al., 2017, Brunkhorst et al., 2020). In der Empfehlung von Evans et al. wird von der alleinigen Nutzung des qSOFA-Scores zur Erkennung von Sepsis abgeraten (Evans et al., 2021).

SIRS-Kriterien:

Die erste Definition der Sepsis entstammt dem Jahr 1992. Ein Komitee definierte im Konsens die Sepsis offiziell als Systemisches Inflammatorisches Responsesyndrom („Systemic Inflammatory Response Syndrom“ (SIRS)) auf eine Infektion und somit als eigenständiges Krankheitsbild. Dies kann in der Folge zu einer Organfunktionsstörung (schwere Sepsis) und einem Schockzustand (septischer Schock) führen (Bone et al., 1992). Diese Definition stellte die systemische hyperinflammatorische Reaktion in den Mittelpunkt (Bone et al., 1992), anders als die aktuelle Definition, welche die Organdysfunktion stärker in den Fokus rückt (Seymour et al., 2016). Ein SIRS ist definiert als das Vorliegen von mindestens zwei der vier klinischen Kriterien (Tabelle 3) (Bone et al., 1992).

Für den Verdacht einer Sepsis müssen, laut der SIRS-Kriterien, neben dem Verdacht einer Infektion mindestens zwei der folgenden Kriterien vorliegen:

Tabelle 3: SIRS-Kriterien

Herzfrequenz	>90/min
Atemfrequenz	>20/min oder ein PaCO ₂ <32 mmHg
Körpertemperatur	>38°C oder <36°C
Anzahl der weißen Blutkörperchen (Leukozyten)	Leukozytose (>12.000/μl) oder Leukozytopenie (<4.000/μl)

SIRS-Kriterien; Abkürzung: PaCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (Bone et al., 1992)

Durch die aktuell gültige Definition der Sepsis aus dem Jahr 2016 werden diese Kriterien nicht mehr für die Sepsis herangezogen, da die SIRS-Kriterien einerseits auch bei unkomplizierten Infektionen positiv sind, andererseits können die SIRS-Kriterien bei kritisch kranken Patienten mit offensichtlichen Anzeichen einer lebensbedrohlichen Infektion auch fehlen (Singer et al., 2016). Die Prognose der Patienten, die eine Sepsis haben, ist von den pathologischen Folgen der Organdysfunktion abhängig (Singer et al., 2016).

Wenngleich die dritte Internationale Konsensus Konferenz zur Definition der Sepsis die Sepsis anders als ihre Vorgänger definieren, werden die SIRS-Kriterien weiterhin als nützlich zur Identifikation einer Infektion angesehen (Singer et al., 2016). Ebenso empfehlen die Autoren Evans et al. die SIRS-Kriterien weiter zu nutzen, da die Sensitivität der SIRS-Kriterien höher ist als die des qSOFA-Scores (Evans et al., 2021). Herwanto et al. haben in ihrer Metaanalyse eine Sensitivität des qSOFA-Scores von 56,39% gegenüber den SIRS-Kriterien mit 78,84% festgestellt (Herwanto et al., 2019).

2.2. Epidemiologie

Entsprechend einer Metaanalyse von Fleischmann et al. aus dem Jahr 2016 wurde die durchschnittliche Inzidenzrate von Sepsis-Krankenhausaufenthalten in Industrieländern (USA, Deutschland, Australien, Neuseeland, Taiwan, Norwegen, Spanien und Schweden) auf 270 pro 100.000 Personen pro Jahr geschätzt. Die Inzidenz schwankte jedoch zwischen 90 und mehr als 1.000 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr, je nach Untersuchungszeitraum, Herkunftsland und Methodik zur Identifizierung der Sepsis (Fleischmann et al., 2016a). In Deutschland lagen im Jahr 2013 die Fallzahlen an Sepsis bei 279.530. Dies entspricht einer Inzidenz von 335 Sepsis-Fällen pro 100.000 Einwohner (Fleischmann et al., 2016b).

Die Mortalität im Krankenhaus für Patienten mit Sepsis liegt bei 24,3 bis 28,6% (Fleischmann et al., 2016a, Angus et al., 2001, Fleischmann et al., 2016b). Die Sterblichkeitsrate ist bei Patienten mit Vorerkrankungen, Intensivpflege und Organversagen höher und steigt mit zunehmendem Alter von 10% bei Kindern auf 38,4% bei über 85-Jährigen (Angus et al., 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weltweit die Sepsis mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher geht (Singer et al., 2016).

2.3. Pathophysiologie der Sepsis

Die Pathophysiologie der Sepsis wird als ein komplexes klinisches Syndrom mit einer überschießenden und generalisierten Reaktion des Immunsystems auf einen Erreger beschrieben (Levy et al., 2003, Singer et al., 2016). Prinzipiell sind alle Erreger in der Lage, eine Infektion mit folgender Sepsis auszulösen. Es ist daher unabhängig davon, ob der Erreger ein Bakterium, ein Virus, ein Pilz oder ein Parasit ist (Bauer et al., 2006).

Zur genaueren Erklärung wird zunächst die normale Wirtsreaktion auf eine Infektion beschrieben und im Verlauf auf die Besonderheiten der Sepsis eingegangen.

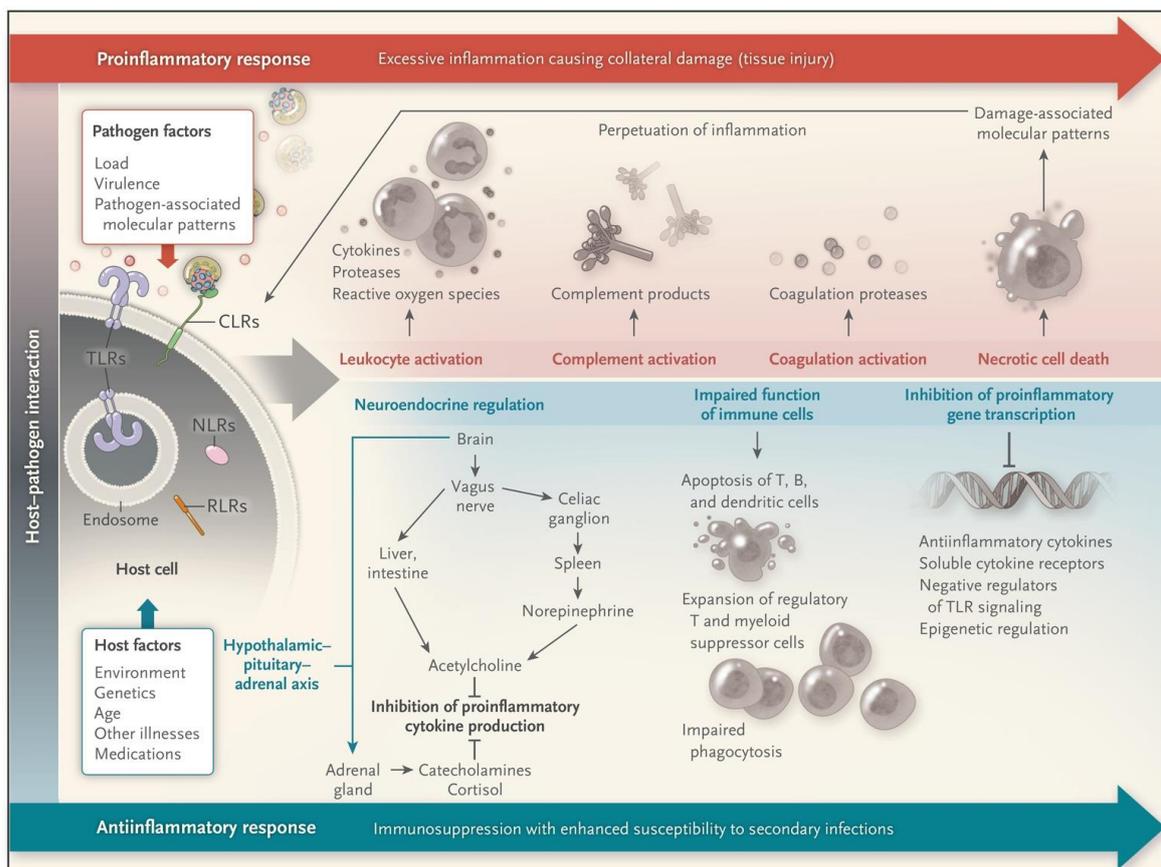
Lokale Reaktion des Körpers auf eine Infektion:

Durch den verursachenden Erreger werden mikrobielle Komponenten, wie Endotoxine, bakterielle Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder virale Ribonukleinsäure (RNS) freigesetzt, die im Körper wahrgenommen werden (Bauer et al., 2006). Diese mikrobiellen Bestandteile werden als „Pathogen associated molecular patterns“ (PAMPs) bezeichnet (Bauer et al., 2006). Immunzellen, insbesondere die zu der angeborenen Immunabwehr gehörenden Monozyten und Makrophagen, können mikrobielle PAMPs mittels „Pattern recognition receptors“ (PRRs) erkennen (Cinel and Dellinger, 2007). Dies ist der Beginn der körpereigenen Immunantwort. Es kommt zur Aktivierung spezifischer Rezeptoren des Immunsystems, insbesondere der Toll-like-Rezeptoren (TLRs). Diese Rezeptoren können einerseits mit endogenen Alarmsignalen, die von infizierten Zellen freigesetzt werden (sogenannten „Danger-associated molecular patterns“ (DAMPs)), interagieren (Angus and van der Poll, 2013). Zum anderen löst das Aktivieren der TLRs eine Signalkaskade aus. Der „Cytosolic nuclear factor- κ b“ bewegt sich vom Zytoplasma zum Zellkern und bindet an Transkriptionsstellen. Dadurch induziert er die Aktivierung einer großen Anzahl von Genen, die an der Entzündungsreaktion des Wirts beteiligt sind (Angus and van der Poll, 2013). So werden entzündungsfördernde (proinflammatorische) Zytokine, wie Tumornekrose Faktor Alpha (TNF α), Interleukin-1, -6, -8, -10 (IL-1, -6, -8, -10) und weitere Zytokine, produziert

(Pruitt et al., 1995). Zusätzlich wird in der Leber, aufgrund der Freisetzung von Zytokinen, die Genexpression beeinflusst, sodass in der Leber und gegebenenfalls in anderen Organen Akut-Phase Proteine, wie C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT), gebildet werden (Bauer et al., 2006, Brunkhorst and Schmitz, 2014).

Zum gleichen Zeitpunkt kommt es kompensatorisch zu einer entzündungshemmenden (antiinflammatorischen) Reaktion, welche durch antiinflammatorische Substanzen, wie beispielsweise TNF- α -Rezeptoren, IL-1-Rezeptorantagonisten, IL-4 und IL-10, geschieht (Angus and van der Poll, 2013). Die entzündungshemmenden Mediatoren unterdrücken das Immunsystem, indem sie die Produktion von Zytokinen durch mononukleäre Zellen und monozytenabhängige T-Helferzellen hemmen. Ebenso werden immunkompetente Zellen in den programmierten Zelltod (Apoptose) geschickt (Hotchkiss and Karl, 2003).

Abbildung 1: Die Wirtsantwort auf einen Erreger



Die Wirtsantwort auf einen Erreger ist sowohl durch proinflammatorische Reaktionen (oben im Bild, in rot) als auch durch entzündungshemmende, immunsuppressive Reaktionen (unten im Bild, in blau) gekennzeichnet. Ausmaß und Dauer dieser Reaktionen werden sowohl durch Wirtsfaktoren als auch durch Erregerfaktoren bestimmt (Angus and van der Poll, 2013).

Letztlich ist der Prozess der Immunantwort auf einen Erreger stark durch das Gleichgewicht entzündungsfördernder (inflammatorischer) und entzündungshemmender (antiinflammatorischer) Mediatoren beeinflusst. Wenn die anfängliche Infektion überwunden ist und sich die Mediatoren gegenseitig ausgleichen, wird das Gleichgewicht letztlich wieder hergestellt (Bone, 1996).

Besonderheiten der Sepsis:

Definitionsgemäß kommt es zu einer Sepsis, wenn es bei der Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren zu einer Fehlregulierung kommt und dies infolge zu einer Organdysfunktion führt (Angus and van der Poll, 2013, Singer et al., 2016).

Wenn ein ähnlicher Prozess als Reaktion auf einen nichtinfektiösen Zustand (z. B. Pankreatitis, Trauma) auftritt, wird der Prozess als Systemisches Inflammatorisches Responsesyndrom (SIRS) bezeichnet (Levy et al., 2003, Singer et al., 2016).

Die Pathophysiologie, die der Sepsis zugrunde liegt, ist komplex (Font et al., 2020). Es können unterschiedliche Organsysteme durch eine fehlregulierte Immunantwort bei einer Sepsis in der Funktion beeinträchtigt werden (Angus and van der Poll, 2013, Font et al., 2020).

Im folgenden Abschnitt wird eine Auswahl dieser Organsysteme angeführt und mögliche Sepsis-induzierte Dysfunktionen beschrieben.

Kreislauf:

Die Hypotonie aufgrund diffuser Vasodilatation ist der schwerste Ausdruck einer Kreislaufstörung bei Sepsis. Dabei nimmt Stickstoffmonoxid (NO) eine entscheidende Rolle bei der Vasodilatation ein, da NO-Synthase durch Inkubation von vaskulärem Endothel und glatter Muskulatur mit Endotoxin induziert werden kann (Vincent et al., 2000). Wenn NO den systemischen Kreislauf erreicht, unterdrückt es die metabolische Autoregulation auf allen zentralen, regionalen und mikroregionalen Ebenen des Kreislaufs (Sharshar et al., 2003).

Die Hypotonie kann auch auf eine Umverteilung der intravaskulären Flüssigkeit zurückzuführen sein. Dies ist eine Folge sowohl der erhöhten Endothelpermeabilität, als auch des verringerten arteriellen Gefäßtonus, was zu einem erhöhten Kapillardruck führt und ausgedehnte Gewebeödeme zur Folge haben kann (De Backer et al., 2021).

Neben diesen diffusen Wirkungen der Sepsis auf den Kreislauf gibt es auch lokale Wirkungen:

Im zentralen Kreislauf liegt eine verminderte systolische und diastolische ventrikuläre Leistung, aufgrund der Freisetzung myokardial dämpfender Substanzen, vor, welche eine frühe Manifestation einer Sepsis ist (Price et al., 1999). In der regionalen Zirkulation führt eine verminderte vaskuläre Reaktion zu einer Unfähigkeit, den systemischen Blutfluss angemessen auf die Organsysteme zu verteilen. Beispielsweise, wenn die Sauerstoffzufuhr verringert ist und damit die Sauerstoffsättigung im Blut reduziert ist, stört eine Sepsis die Umverteilung des Blutflusses von den Organen des Gastrointestinalen-Trakts zu den Kernorganen (Herz und Gehirn) (Luce, 1987). Da die Anzahl funktionsfähiger Kapillaren durch Gefäßschädigung abnimmt, ist die Mikrozirkulation in den Kapillaren bei Sepsis verschlechtert. Dies führt im peripheren Gewebe zu einer schlechten Extraktion von Sauerstoff aus dem Blut und somit zur Gewebshypoxie (Neviere et al., 1996).

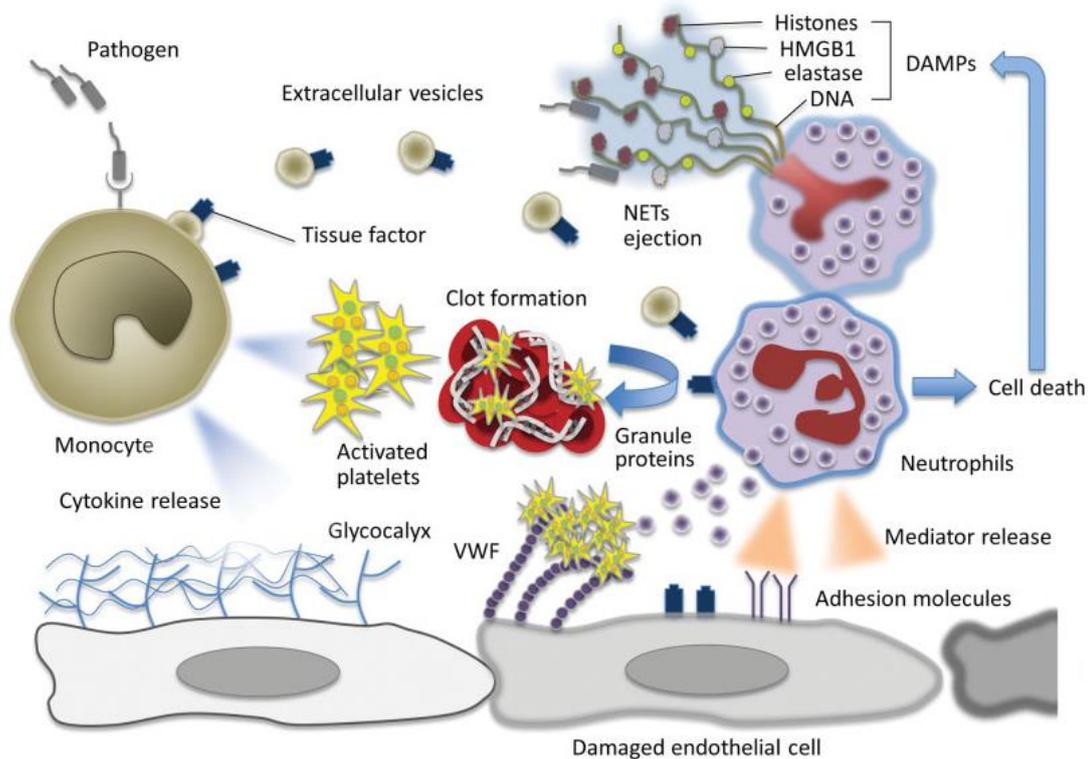
Hämatologie:

Bei einer Sepsis kommt es zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems, welche zu einer fulminanten disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC) führen kann. Die DIC kann als erworbenes Syndrom definiert werden, das durch die intravaskuläre Aktivierung der Gerinnung mit Lokalisierungsverlust gekennzeichnet ist und eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung von Organfunktionsstörungen spielt (Iba et al., 2020).

Zusammen mit der durch Sepsis ausgelösten proinflammatorischen Stimulation, verlieren Endothelzellen ihre gerinnungshemmende Funktion, während die Expression von Thrombomodulin auf der Zelloberfläche verringert und die Expression von Gewebefaktor erhöht wird. Eine durch Sepsis induzierte endotheliale Dysfunktion führt zu einer erhöhten Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen, wodurch eine Gewebeschädigung erfolgt und die Funktion der Gerinnungskaskade gestört wird (Delabranche et al., 2017). Insgesamt wirken das Endothel, durch die Freisetzung proinflammatorischer Substanzen, die Rekrutierung von Entzündungszellen, die prokoagulatorische Aktivität und Hyperpermeabilität wesentlich bei der Verschlimmerung von Entzündungen mit (Iba et al., 2021).

Bei der Sepsis tragen Thrombozyten durch die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, wie dem Blutplättchen-Aktivierungsfaktor, und die Erhöhung der Fibrinbildung durch die Expression von prokoagulierenden Molekülen zur Gerinnungsstörung bei (Iba et al., 2020).

Abbildung 2: Komplexe Mechanismen zur Gerinnungsaktivierung bei Sepsis



Krankheitserreger und ihre Bestandteile stimulieren Immunzellen wie Monozyten durch spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Aktivierte Monozyten setzen mehrere chemische Mediatoren frei, die Blutplättchen, Neutrophile und Endothelzellen aktivieren. Monozyten und andere Zellen setzen extrazelluläre Vesikel frei, die prokoagulierenden Gewebefaktor auf ihren Oberflächen exprimieren. Beschädigte Endothelzellen ändern ihre gerinnungshemmenden Eigenschaften (Iba et al., 2020).

Niere:

In Folge von Hypoperfusion und/oder Hypoxie kommt es in der Niere zu einer akuten tubulären Nekrose, die ein häufiger Grund für in der Sepsis auftretendes akutes Nierenversagen ist (Zarjou and Agarwal, 2011).

Leber:

Eine Leberfunktionsstörung, in Folge einer Mangelversorgung der Organe bei einer Sepsis, kann die Elimination von Endotoxinen und von Bakterien stammenden Produkten stören, was ein direktes Übertreten dieser potenziell schädlichen Produkte in den systemischen Kreislauf zulässt (Luce, 1987, Ghosh et al., 1993).

Gastrointestinaltrakt:

Die bei Sepsis potenziell eintretende Hypotension hat einen negativen Einfluss auf die natürliche Barrierefunktion des Darms. Hierdurch können Bakterien und Endotoxin in den

systemischen Kreislauf übertreten und so die Dauer und den Umfang der Sepsis verlängern (Luce, 1987).

Nervensystem:

Die häufigste Komplikation des zentralen Nervensystems (ZNS) ist ein verändertes Sensorium (Enzephalopathie). Die Pathogenese der Enzephalopathie selbst ist unzureichend definiert. Der ZNS-Dysfunktion wurden Veränderungen im Stoffwechsel und Veränderungen in der Zellsignalisierung, aufgrund von Entzündungsmediatoren, zugeschrieben. Die Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke trägt wahrscheinlich ebenso dazu bei, dass eine erhöhte Leukozyteninfiltration, die Exposition gegenüber toxischen Mediatoren und ein aktiver Transport von Zytokinen durch die Schranke möglich sind und das ZNS geschädigt wird (Iacobone et al., 2009).

2.4. Diagnostik der Sepsis

Die Diagnose Sepsis beschreibt eine akute lebensbedrohliche Reaktion des Körpers auf eine vorliegende Infektion (Singer et al., 2016). Entsprechend steht zu Beginn der Diagnostik der Nachweis der Infektion bzw. der Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion. Hierfür braucht es die Kombination aus Anamnese, Symptomen, klinischer Untersuchung, Vitalparametern, hämodynamischen Daten, laborchemischen Werten, mikrobiologischen Ergebnissen, Bildgebung und klinischen Parametern der Organfunktionen (Angus and van der Poll, 2013, Long and Koyfman, 2017, Wiersinga and Seymour, 2018).

2.4.1. Fokus der Sepsis

Die Sepsis kann ursächlich von unterschiedlichen Stellen im Körper ausgehen. Das Akronym „LUCCAASS“ soll dabei behilflich sein, mögliche Ursachen zu lokalisieren (Long et al., 2017).

Tabelle 4: Typische Infekt-Fokusse bei Sepsis

Infekt-Fokus	Symptome
„Lung“ (Lunge)	Dyspnoe, trockene Rasselgeräusche, Husten, Sputum, Zyanose, atemabhängiger Brustschmerz
„Urine“ (Urogenitalsystem, Niere)	An-/Oligurie, Schmerzen in Blase oder Flanke, Klopfschmerz Nierenlager, trüber oder übelriechender Urin
„Central nervous system“ (zentrales Nervensystem)	Kopfschmerz, Vigilanzstörung, Fieber, Meningismus, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen, Krampfanfall
„Cardiac“ (Herz)	Neues Herzgeräusch, Fieber, Rhythmusstörungen, Hinweise aus Anamnese und Untersuchung auf kardiale Risikofaktoren, degenerative Herzklappen, Operation, intravenöser Drogenabusus, einliegende Katheter, Dialyse, rheumatisches Fieber
„Abdomen“ (Gastrointestinaltrakt, Abdomen)	Bauchschmerz, Abwehrspannung, Blumberg-Zeichen, hochgestellte oder fehlende Darmgeräusche, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hinweise aus Anamnese bzw. Untersuchung auf Operation, Immunsuppression
„Arthritis“ (Gelenke, Implantate)	Schmerz, Funktionseinschränkung, Hinweise aus Anamnese bzw. Untersuchung auf Operation (z. B. Narben, Prothesenausweise), Immunsuppression, rheumatoide Arthritis
„Skin“ (Binde- und Stützgewebe, Haut)	Sichtbare Wunde, Rötung, Schwellung, Schmerz, Überwärmung, Funktionseinschränkung
„Spine“ (Wirbelsäule)	Myalgien, Rückenschmerzen, periphere neurologische Defizite (Parästhesien, Paresen)

Typische Infekt-Fokusse bei der Sepsis, Auflistung anhand des „LUCCAASS“-Akronyms (Obermaier et al., 2021)

2.4.2. Klinische Untersuchungsparameter

Da das Erscheinungsbild der Sepsis verschieden und unspezifisch sein kann, ist das Erkennen einer Sepsis oft schwierig (Long and Koyfman, 2017, Angus and van der Poll, 2013, Singer et al., 2016). Die in Kapitel 2.1 aufgeführten Scores geben klinische Untersuchungsparameter vor, die zur Anwendung des jeweiligen Scores benötigt werden.

Tabelle 5: Notwendige Vitalparameter zur Anwendung von Sepsis-Scores

	SOFA	qSOFA	SIRS
Vitalparameter			
Blutdruck	X	X	-
Bewusstsein	X	X	-
Atemfrequenz	-	X	X
Körpertemperatur	-	-	X
Herzfrequenz	-	-	X
Sauerstoffsättigung	-	-	-

Übersicht der notwendigen Vitalparameter zur Anwendung von Sepsis-Scores. Abkürzungen: SIRS „Systemic Inflammatory Response Syndrome“; SOFA „Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment“; qSOFA „quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment“; (Obermaier et al., 2021)

Im SOFA- und qSOFA-Score findet der Blutdruck Anwendung (Singer et al., 2016). Eine Hypotonie kann bei einer Sepsis vorliegen. Die in Kapitel 2.3 beschriebene Aktivierung von proentzündlichen Mediatoren kann eine eingeschränkte Myokardfunktion, den Verlust des Muskeltonus der Gefäße, und die Aktivierung des vaskulären Endothels mit erhöhter Extravasation von Flüssigkeit zur Folge haben (Wiersinga and Seymour, 2018). Dem Blutdruck kommt in der Unterscheidung der Sepsis, gegenüber dem septischen Schock, eine zentrale Rolle zu, da anhand des initialen Blutdrucks und des Verlaufs des Blutdrucks in der daraufhin folgenden Therapie festgelegt wird, ob ein septischer Schock vorliegt (Singer et al., 2016).

Das Bewusstsein wird in dem SOFA- und qSOFA-Score erhoben (Singer et al., 2016). Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, kann es durch Sepsis zu einer Beeinträchtigung der Leistung des ZNS kommen. Liegt schon eine geringe Reduktion des Bewusstseins vor, kann dies ein Hinweis auf eine Sepsis beim Patienten sein (Obermaier et al., 2021).

In den SIRS-Kriterien als auch in dem qSOFA-Score wird die Atemfrequenz erfasst. In den SIRS-Kriterien wird eine gesteigerte Atemfrequenz größer als 20 Atemzüge pro Minute als ein Hinweis auf eine Sepsis gewertet (Bone et al., 1992). Im qSOFA-Score liegt der Grenzwert bei einer Atemfrequenz von größer gleich 22 Atemzüge pro Minute (Singer et al., 2016).

Zusätzlich findet die Körpertemperatur in den SIRS-Kriterien als klinischer Vitalparameter Anwendung. So ist eine Körpertemperatur von größer 38,0°C oder geringer als 36,0°C ein Zeichen einer Infektion (Bone et al., 1992). Die Körpertemperatur ist ein wichtiger Parameter für eine Infektion und somit auch für die Diagnostik der Sepsis relevant (Brunkhorst et al., 2020)

Ebenfalls wird die Herzfrequenz als Vitalparameter der Sepsis in der Definition von Bone et al. aufgeführt. Bei einer Herzfrequenz von größer als 90/Minute ist dieser Parameter in Bezug auf eine Sepsis als auffällig zu bewerten (Bone et al., 1992).

Die periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) kann, je nach Fokus der Sepsis, ebenfalls vermindert sein. Bei einer Schocksymptomatik, bei zentralisiertem Kreislauf, kann die periphere Sauerstoffsättigung unter Umständen keine validen Werte liefern (Obermaier et al., 2021). Der Vitalparameter Sauerstoffsättigung hat keinen Stellenwert in den in Kapitel 2.1 aufgeführten Scores. Dieser Wert wird jedoch als weiterer Vitalparameter zum präklinischen Erkennen einer Sepsis herangezogen (Casu et al., 2018, Obermaier et al., 2021).

Es gibt keine typischen klinischen Untersuchungsparameter oder Konstellationen an Vitalparameter, die eindeutig auf eine Sepsis hindeuten. Auch wenn die heute verwendeten Scores harte Grenzwerte für die Werte gewisser Untersuchungsparameter verwenden, so ist doch die klinische Erfahrung und das Erheben der Vitalparameter mit darauffolgender Interpretation insgesamt wichtig (Casu et al., 2018).

2.4.3. Erregernachweis

Zum sicheren Nachweis einer Infektion gehört der Nachweis eines Krankheitserregers (Evans et al., 2021). Für den Erregernachweis werden mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. So ist die Empfehlung bei jeder Infektion Blutkulturen abzunehmen (Evans et al., 2021). Darüber hinaus sollten im Rahmen der Fokussuche und Erregerbestimmung weitere Proben gewonnen werden (z. B. Urin, Liquor, Wund- und Hautabstriche, operativ gewonnene Gewebeproben). Diese Proben sind weiter zu analysieren und Kulturen sollten angelegt werden (Brunkhorst et al., 2020).

Die Gewinnung der Proben sollte vor dem Start der antimikrobiellen Therapie stattfinden, da bereits innerhalb von Minuten nach der ersten Dosis eines Antibiotikums die Sterilisation der Kulturen erfolgen kann und eine Erregerbestimmung danach nicht mehr möglich ist (Zadroga et al., 2013). Es werden mindestens zwei Sets Blutkulturen (aerob und anaerob) als geeignet für die Erregerbestimmung empfohlen (Brunkhorst et al., 2020). Die

Verabreichung der Antibiotikatherapie sollte jedoch nicht verzögert werden, um Blutkulturen zu erhalten (Levy et al., 2018).

Bei einem positiven Ergebnis kann der Erreger identifiziert werden und die antiinfektive Therapie dem Erreger angepasst werden (Rhodes et al., 2017).

2.4.4. Laborchemische Untersuchung

Um eine mögliche Infektion zu diagnostizieren, können verschiedene laborchemische Untersuchungen herangezogen werden. Für den direkten Nachweis einer Sepsis ist bisher kein Laborparameter im klinischen Alltag verfügbar (Seymour et al., 2016, Ehler et al., 2022). Alle zur Verfügung stehenden Laborparameter sind primär zum Nachweis einer Infektion (Ehler et al., 2022).

Bei Verdacht auf eine Infektion sollte im Blutbild die Anzahl der Leukozyten, sowie deren Unterscheidung im Differentialblutbild untersucht werden (Ehler et al., 2022). Eine Verminderung oder Vermehrung der Leukozyten im Vergleich zum Normwert kann ein Hinweis auf eine Infektion sein (Nierhaus et al., 2013, Hübel, 2018).

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akutphasenprotein, welches in der Leber in den Hepatozyten auf die Stimulation durch Zytokine, insbesondere Interleukin-6, gebildet wird. Die Messung von CRP im Blut ist kostengünstig und ist ein häufig genutzter Biomarker (Lichtenstern et al., 2012). Bei Infektiosen oder inflammatorischen Stimuli kommt es zu einem Anstieg des CRP innerhalb von vier bis sechs Stunden und steigt über den Zeitverlauf von bis zu 48 Stunden nach Infektion auf den Höchstwert (Siegler et al., 2014). Der Abfall der CRP-Werte dauert ebenfalls bis zu 48 Stunden nach erfolgreicher Antibiotikatherapie (Bloos and Reinhart, 2014).

Procalcitonin (PCT) ist ein weiteres Akutphasenprotein, welches 1993 entdeckt wurde (Assicot et al., 1993). Es wird physiologisch in den C-Zellen der Schilddrüse exprimiert (Wiersinga and Seymour, 2018). Während der Sepsis wird PCT von verschiedenen anderen Organen als Reaktion auf entzündliche Zytokine und bakterielle Endotoxine produziert, was zu erhöhten Konzentrationen führt (Müller et al., 2001). Obwohl die PCT-Konzentrationen bei anderen entzündlichen Erkrankungen, wie Pankreatitis, nach Polytrauma oder größeren chirurgischen Eingriffen, erhöht ist, sind die PCT-Werte bei systemischen bakteriellen Infektionen in der Regel höher als bei diesen nichtinfektiosen Entzündungszuständen (Wiersinga and Seymour, 2018). Der PCT-Spiegel beginnt innerhalb von drei bis vier Stunden nach Infektion zu steigen und erreicht innerhalb von sechs bis 24 Stunden den Höhepunkt, was früher als bei CRP ist (Markanday, 2015). Ist

die Antibiotikatherapie erfolgreich, so sinken die PCT-Werte mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden, weshalb dieser Laborparameter zur Beurteilung der antimikrobiellen Therapie herangezogen werden kann (Bloos and Reinhart, 2014).

Bei einer Infektion im Blut können ebenso erhöhte Werte von Zytokinen, wie das Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-10 (IL-10), nachgewiesen werden. IL-6 wird schnell (innerhalb weniger Minuten) induziert (Bloos and Reinhart, 2014). Es hat eine hohe Sensitivität für die Diagnose der frühen Sepsis, jedoch eine geringe Spezifität in Bezug auf die Unterscheidung zwischen Infektion und Inflammation, da auch bei Traumapatienten erhöhte IL-6-Plasmakonzentrationen nachweisbar sind (Lorente et al., 2016, Siegler et al., 2014). Das Interleukin-10 zeigt ebenfalls einen schnellen Anstieg bei Sepsis und kann als Laborparameter genutzt werden (Feng et al., 2016). Der große Nutzen der IL-6 Messung liegt in der Neonatologie, da bei einer Sepsis des Neugeborenen die schnellere Induktionszeit hilfreich sein kann (Eichberger et al., 2022). Aufgrund der Unreife der Leber bei Neugeborenen können andere Biomarker, wie das C-reaktive Protein, nicht in ausreichender Menge produziert werden und haben damit keine ausreichende Aussagekraft (Brunkhorst, 2008).

Die Laktatkonzentration ist nicht wie die vorherigen Laborparameter ein „klassischer“ Entzündungs- oder Infektionsparameter. In der aktuellen Sepsis-Leitlinie wird die Erhebung der Laktatkonzentration für Patienten mit bestehender Sepsis empfohlen (Levy et al., 2018), da ein erhöhtes Laktat (>2mmol/l) Teil der Sepsis-3-Definition des septischen Schocks ist (Shankar-Hari et al., 2016, Singer et al., 2016). Evans et al. ergänzen als Empfehlungen das Serumlaktat als zusätzlichen Anhaltspunkt bei der Fragestellung, ob bei einem Patienten eine Sepsis vorliegt oder nicht (Evans et al., 2021). Laktat ist ein Produkt der anaeroben Glucolyse und daher bei einer Mangelversorgung des Gewebes mit Sauerstoff (Gewebshypoxie) erhöht (Casserly et al., 2015) und es ist daher ein guter Marker für die Gewebperfusions (Kramer et al., 2020). Somit kann das Serumlaktat genutzt werden, um die Gewebperfusions zu beurteilen (Levy, 2006). Aus randomisierten kontrollierten Studien geht hervor, dass eine signifikante Reduktion der Mortalität bei Sepsis aus einer kontrollierten Laktat-Therapie resultiert (Morris et al., 2017). Wenn das anfängliche Laktat erhöht ist (> 2 mmol/l), sollte mit entsprechenden Maßnahmen umgehend reagiert werden (Jones et al., 2010). Die Kontrolle des Serumlaktats sollte innerhalb von zwei bis vier Stunden wiederholt werden, um die Therapie zur Normalisierung des Laktats anzupassen und die Gewebshypoxie zu reduzieren (Jansen et al., 2010).

Tabelle 6: Übersicht der Infektionsparameter bezüglich des zeitlichen Verlaufes

	Nachweiszeitpunkt nach Infektion	Zeitpunkt des maximalen Spiegels	Halbwertszeit
Laborwert			
C-reaktives Protein	4-6 h	24-48 h	48 h
Procalcitonin	3-4 h	6-24 h	24 h
Interleukin-6	wenige Minuten	2 h	< 1 h

Übersicht der laborchemischen Infektionsparameter bezüglich des zeitlichen Verlaufes bei Anstieg und Erreichen des maximalen Spiegels bei einer Infektion. (Ehler et al., 2022, Bloos and Reinhart, 2014, Siegler et al., 2014)

2.5. Behandlung der Sepsis

In vielen aufeinander folgenden Untersuchungen und Veröffentlichungen wurde die Wichtigkeit der frühen und entschlossen Behandlung von Patienten, die eine Sepsis haben, hervorgehoben (Evans et al., 2021, Levy et al., 2018, Im et al., 2022). Die Behandlung stützt sich auf die Volumentherapie, bei Hypotonie die Gabe von Vasopressoren, die Verabreichung von antimikrobieller Therapie, die Fokussanierung und auf weitere Organunterstützung (Evans et al., 2021).

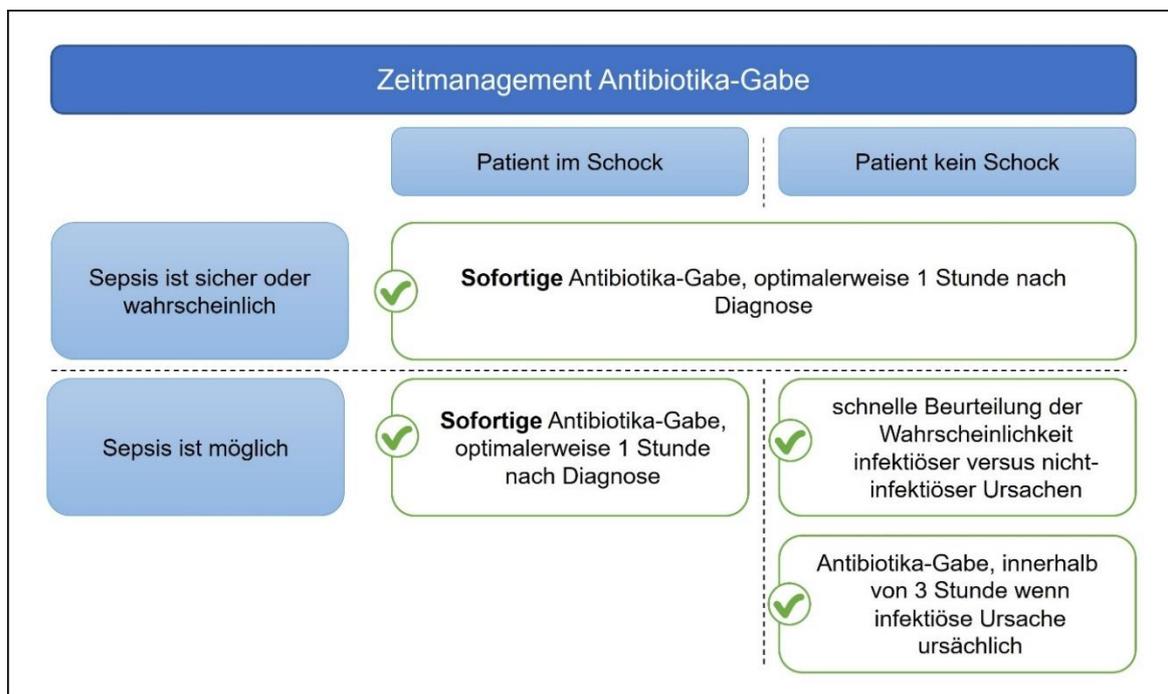
2.5.1. Verabreichung von antimikrobieller Therapie

Bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock sollte sofort mit der empirischen Therapie eines Breitbandantibiotikums begonnen werden, um alle wahrscheinlichen Krankheitserreger mit dem Wirkspektrum der eingesetzten Mittel abzudecken. Die Therapie sollte intravenös begonnen werden (Kumar, 2016). Die anfängliche empirische antimikrobielle Therapie sollte eingegrenzt werden, sobald die Erregeridentifikation und ein Antibiogramm vorliegen, oder abgebrochen werden, wenn entschieden wird, dass der Patient keine Infektion hat. Sowohl die frühzeitige Verabreichung von Antibiotika bei dem Verdacht auf eine Infektion, als auch die ständige Evaluierung der verabreichten Antibiotika (Antibiotic Stewardship) bleiben ein wesentlicher Aspekt einer guten Sepsistherapie (Levy et al., 2018). Die Mortalität der Sepsis erhöht sich mit jeder Stunde, in der keine antimikrobielle Therapie erfolgt (Kumar et al., 2006, Seymour et al., 2017a).

In der Surviving Sepsis Campaign von 2021 wird für Erwachsene mit einem „sicheren/wahrscheinlichen oder möglichen septischen Schock“ oder einer „sicheren/wahrscheinlichen Sepsis“, nach wie vor die sofortige Verabreichung antimikrobieller Medikamente empfohlen, idealerweise innerhalb von einer Stunde nach der Diagnosestellung. Wenn der Patient nur „möglicherweise eine Sepsis ohne Schock“ hat, so wird eine schnelle Beurteilung der Wahrscheinlichkeit von infektiöser Ursache gegenüber nichtinfektiöser Ursache empfohlen. Die schnelle Beurteilung umfasst die Anamnese und klinische Untersuchung, Diagnostik auf infektiöse und nichtinfektiöse Ursachen einer akuten Erkrankung und die sofortige Behandlung akuter Zustände, die einer Sepsis ähneln können. Wenn möglich sollte dies innerhalb von drei Stunden nach der Vorstellung des Patienten abgeschlossen sein, damit eine Entscheidung über die Wahrscheinlichkeit einer infektiösen Ursache für die Vorstellung des Patienten getroffen und eine rechtzeitige antimikrobielle Therapie durchgeführt werden kann, falls dies der Fall ist (Evans et al., 2021).

Ist bei dem Patienten die „Wahrscheinlichkeit einer Infektion gering“ und hat dieser „keinen Schock“, so sollte der Patient weiter überwacht werden und die antimikrobielle Behandlung sollte aufgeschoben werden (Evans et al., 2021).

Abbildung 3: Zeitmanagement der Antibiotika-Gabe



Zeitmanagement der Antibiotika-Gabe nach Empfehlung der Surviving sepsis campaign (Evans et al., 2021)

2.5.2. Volumentherapie

Eine frühzeitige wirksame Flüssigkeitsgabe ist entscheidend für die Stabilisierung einer Sepsis-induzierten Gewebhypoperfusion oder eines septischen Schocks. Angesichts der Dringlichkeit dieses medizinischen Notfalls sollte die Gabe von Flüssigkeit sofort nach Erkennen eines Sepsis-Verdachts bei einem Patienten begonnen werden. Ebenso ist bei Hypotonie und erhöhtem Laktat die Flüssigkeitsgabe besonders wichtig. In den Richtlinien zur Sepsis-Behandlung wird empfohlen, mindestens 30 ml/kg Körpergewicht (KG) intravenöse kristalloide Flüssigkeit zu verabreichen. Diese initiale Volumentherapie sollte innerhalb von drei Stunden nach der Sepsis-Erkennung erfolgen (Evans et al., 2021, Levy et al., 2018). Obwohl in der Literatur nur wenige kontrollierte Daten zur Untermauerung dieses Volumens enthalten sind, wurde dies in jüngsten interventionellen Studien als übliche Praxis in den frühen Stadien der Therapie beschrieben, und Beobachtungen unterstützen dieses Vorgehen (Levy et al., 2010). In der Surviving Sepsis Campaign von 2021 empfehlen die Autoren die Verwendung von kristalloiden Lösungen als „first-line“ Therapie, um den Patienten mittels der Gabe von Volumen hämodynamisch zu stabilisieren (Evans et al., 2021).

2.5.3. Einsatz von Vasopressoren

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Therapie ist die schnelle Wiederherstellung einer guten Gewebperfusion in den lebenswichtigen Organen. Wenn der Blutdruck nach der ersten Flüssigkeitssubstitution nicht ausreichend wiederhergestellt wird, sollte mit der Therapie von Vasopressoren innerhalb der ersten Stunde nach Sepsis Diagnose begonnen werden (Levy et al., 2018). Ziel dabei ist es einen mittleren arteriellen Druck (MAP) von ≥ 65 mmHg zu erreichen (Levy et al., 2018, Evans et al., 2021). In der aktuellen Leitlinie von Evans et al. wird die Gabe von Noradrenalin als „first-line“ Vasopressor empfohlen (Evans et al., 2021).

2.5.4. Fokussanierung

Ein wichtiger Schritt in der Behandlung von Sepsis ist die Fokussanierung (Brunkhorst et al., 2020). Darunter versteht man, dass die Infektionsquelle beseitigt oder kontrolliert wird, um das Fortschreiten der Sepsis zu stoppen. Dies erhöht den Erfolg der Behandlung (Jimenez and Marshall, 2001).

Die Fokussanierung sollte möglichst rasch, innerhalb von sechs bis zwölf Stunden nach der Diagnosestellung, angestrebt werden (Azuhata et al., 2014, Brunkhorst et al., 2020).

Eine schnelle und effektive Fokussanierung kann das Überleben bei Sepsis dramatisch verbessern, da gewisse Patienten eine Stabilisierung nur durch eine entsprechende Fokussanierung erreichen und nicht allein durch eine Ausdehnung von unterstützenden oder antiinfektiven Maßnahmen (Brunkhorst et al., 2020, Solomkin et al., 2010).

Als mögliche Infektionsquellen, die Ziel der Fokussanierung sein können, gelten intraabdominelle Abszesse, gastrointestinale Perforationen, Darmischämie, Cholangitis, Cholezystitis, eine nekrotisierende Weichteilinfektion, andere tiefe Infektionen sowie Infektionen von Implantaten. Patienten mit einer derartigen Manifestation profitieren der S3-Leitlinie zu Folge von einer Fokussanierung, welche durch eine chirurgische Entfernung von infiziertem Gewebe oder eine Drainage von infizierten Flüssigkeiten erfolgt (Brunkhorst et al., 2020).

2.5.5. Weitere Organunterstützung

Die Behandlung von Sepsis beinhaltet in der Regel eine umfassende Unterstützung der betroffenen Organe, um die Funktion aufrechtzuerhalten (Brunkhorst et al., 2020, Evans et al., 2021). Die Unterstützung hängt von den Symptomen und den betroffenen Organen ab. Einige der möglichen Maßnahmen umfassen:

Atemwegsunterstützung: Bei schwerer Sepsis kann es zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion kommen (Singer et al., 2016). Insbesondere bei einem Fokus in der Lunge kann eine Sauerstoffgabe von Nöten sein (Obermaier et al., 2021). Bei zunehmenden respiratorischen Beschwerden kann eine mechanische Beatmung erforderlich sein, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Körpers zu gewährleisten (Brunkhorst et al., 2020). Bernhard et al. haben eine Handlungsempfehlung abgegeben: Als Indikation zur Intubation und Beatmung sehen die Autoren eine akute respiratorische Insuffizienz (Hypoxie oder Atemfrequenz <6 oder >29 /min), wenn die nichtinvasive Ventilation keine Besserung bringt oder Kontaindikatoren vorliegen, eine Bewusstlosigkeit oder ein neurologisches Defizit mit Aspirationsgefahr (Bernhard et al., 2015). Diese Indikationen sind ebenfalls auf Patienten mit Sepsis übertragbar (Obermaier et al., 2021).

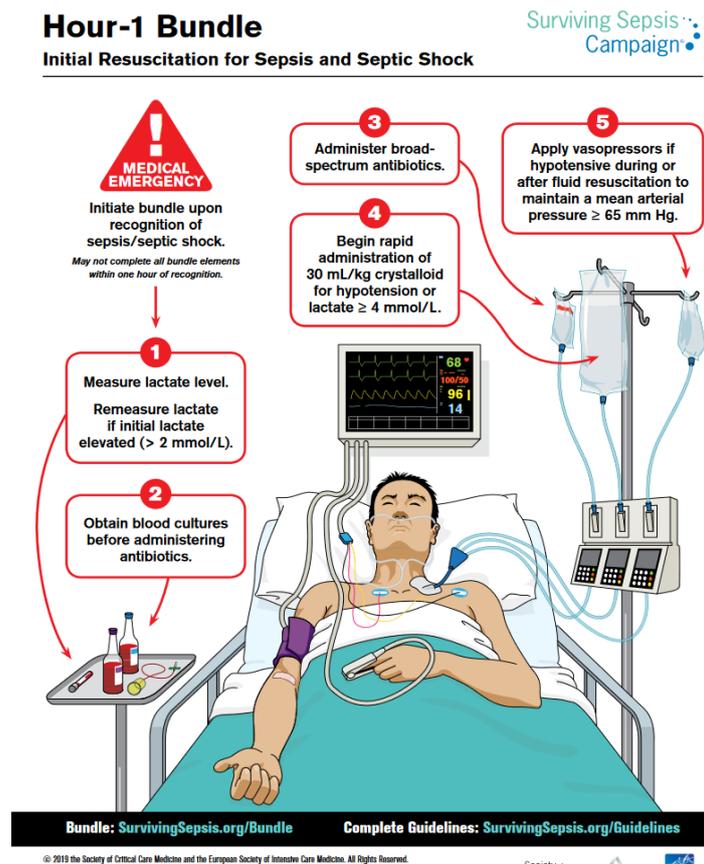
Nierenunterstützung: Da Nierenversagen ein Ergebnis der Sepsis sein kann, wird von Brunkhorst et al. vorgeschlagen, dass im Fall von Sepsis und akutem Nierenversagen eine Nierenersatztherapie angewendet wird (Brunkhorst et al., 2020).

2.5.6. Initiale Sepsistherapie

Levy et al. haben im Jahr 2018 mit dem sogenannten Sepsis-Bündel (engl. „sepsis bundle“) die initiale Sepsistherapie fokussiert (Levy et al., 2018). Diese umfasst die fünf folgenden, zielgerichteten Maßnahmen zur initialen Behandlung der Sepsis nach Diagnosestellung (Abbildung 4):

- Laktat-Messung, Wiederholung der Messung, wenn initialer Laktatwert > 2mmol/l
- Blutkulturgewinnung für kalkulierte Antibiotika-Gabe
- Verabreichung von Breitbandantibiotika
- Flüssigkeitsgabe (30 ml/kg KG kristalloider Lösungen)
- Einsatz von Vasopressoren (Zielwert für den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg)

Abbildung 4: Veranschaulichung der initialen Sepsistherapie nach der Surviving Sepsis Campaign (2019)



Veranschaulichung der „Hour-1 Bundle“ von der Surviving Sepsis Campaign aus dem Jahr 2019. Es zeigt die Maßnahmen, die bei einem Patienten mit Sepsis innerhalb der ersten Stunde erfolgen sollte. (Surviving sepsis campaign, 2019)

2.6. Präklinische Versorgung durch den Rettungsdienst

Die Organisation des Rettungsdienstes in Deutschland liegt im Verantwortungsbereich der Bundesländer, die in den jeweiligen Landesgesetzen den Rettungsdienst regeln (Gries et al., 2017). Die Organisation und Durchführung des Rettungsdienstes werden an die Kreise bzw. kreisfreien Städte als Träger des Rettungsdienstes weitergegeben. Es gibt zwei Möglichkeiten für die Umsetzung. Zum einen führen diese Institutionen den Rettungsdienst entweder mit ihren Berufsfeuerwehren oder eigenen Angestellten durch (sogenannte Eigenregielösung). Zum anderen geben sie diese Aufgabe an Hilfsorganisationen oder private Dienstleister als eigentliche Leistungserbringer ab (sogenannte Delegationslösung) (Gretenkort et al., 2016, Gries et al., 2010, Reifferscheid et al., 2010).

Der deutsche Rettungsdienst stützt sich in der primären Notfallversorgung auf zwei verschiedene Versorgungsebenen: erstens, auf einen nicht-ärztlichen Rettungsdienst (Rettungstransportwagen (RTW)) und zweitens, auf einen ärztlichen Rettungsdienst (Notarzteinsatzfahrzeug (NEF), Notarztwagen (NAW) und Rettungshubschrauber (RTH)). Um ein hohes Maß an Flexibilität zu bieten, werden beide Einheiten in einem "Rendezvous-System" eingesetzt, was bedeutet, dass sich bei Anforderung eines ärztlichen Rettungsdienstes die beiden Rettungsmittel am Einsatzort treffen. (Fischer et al., 2011, Tjelmeland et al., 2020)

Im Rettungsdienst eingesetzte Ärzte werden als Notärzte bezeichnet und benötigen, entsprechend den Vorgaben der Landesärztekammern, die Zusatzqualifikation „Fachkunde Rettungsdienst“ bzw. Zusatzweiterbildung „Notfallmedizin“ (Sefrin and Stratmann, 2013).

Das nicht-ärztliche Rettungsdienstpersonal in der primären Notfallversorgung ist in der Qualifikation stufenweise aufgebaut. So geht es von dem „geeigneten Personal“ (Niedersachsen), dem Rettungssanitäter (RettSan) über den Rettungsassistenten (RettAss) bis hin zum Notfallsanitäter (NotSan) (Sefrin, 2013, Pfütsch, 2020b, Niedersächsisches Rettungsdienstgesetz (NRettDG) in der Fassung vom 2. Oktober 2007).

Der Notfallsanitäter ist seit dem Jahr 2013 ein neues Berufsbild (Bundesministerium der Justiz, 2013), welches die Qualifikation des nicht-ärztlichen Rettungsdienstes anheben soll (Pfütsch, 2020a).

Die Landesrettungsdienstgesetze der Bundesländer schreiben sehr unterschiedliche Qualifikation der Besetzung der einzelnen Rettungsmittel vor. Die Tabelle 7 gibt hierzu eine Übersicht.

Tabelle 7: Qualifikation der Besetzung der Rettungsmittel in den Bundesländern

Bundesland	RTW		NEF	
	Fahrer	Transportführer	Fahrer	Transportführer
Baden-Württemberg ^{a, b}	RettSan (gem. RDG) oder RettSan (Soll-Vorgabe) (gem. RDP)	NotSan oder RettAss (gem. RDG) oder RettAss (gem. RDP)	NotSan oder RettAss (gem. RDG) oder RettAss (gem. RDP)	Arzt mit Zusatzweiterbildung Notfallmed. oder anerkannter vergl. Qualifikation (gem. RDG) oder Notarzt (gem. RDP)
Bayern ^c	RettSan	NotSan	RettSan	Notarzt/Arzt mit Notarztqualifikation
Berlin ^d	RettSan	NotSan	RettSan	Notarzt
Brandenburg ^e	Mind. RettSan	NotSan	RettSan/ NotSan	Notarzt
Bremen ^f	RettSan	NotSan oder RettAss	RettAss	Notarzt mit Fachkundenachweis RD
Hamburg ^g	RettSan	NotSan	NotSan	Arzt mit Qualifikation der Bereichsbezeichnung Rettungsmedizin oder Notfallmed.
Hessen ^h	RettSan oder NotSan-Auszubildender	NotSan	NotSan oder RettAss	Arzt mit Nachweis Notfallmed.
Mecklenburg - Vorpommern ⁱ	RettSan oder NotSan-Auszubildender	NotSan oder RettAss	NotSan oder RettAss	Arzt mit Zusatzweiterbildung Notfallmed. oder vergleichbare Qualifikation
Niedersachsen ^j	Keine Angaben	NotSan	mind. RettAss	Notarzt
Nordrhein-Westfalen ^k	Person mit bestandener staatlicher Prüfung nach § 4 RettAssG oder RettSan	NotSan	RettAss oder NotSan	Arzt mit Fachkundenachweis RD oder vergleichbare Qualifikation (Notarzt)
Rheinland-Pfalz ^l	mind. RettSan	NotSan (gemäß § 1 NotSan)	NotSan (gemäß § 1 NotSan)	Arzt mit Zusatzbezeichnung Notfallmed. oder Fachkundenachweis RD
Saarland ^m	mind. RettSan	NotSan bzw. RettAss	NotSan bzw. RettAss	Notarzt mit Zusatzbezeichnung Notfallmed.
Sachsen ⁿ	RettSan	NotSan	RettSan	Notarzt

Sachsen-Anhalt ^o	RettSan	NotSan	NotSan	Notarzt
Schleswig-Holstein ^p	RettSan oder NotSan-Auszubildender	NotSan	NotSan oder RettAss	Notarzt mit Zusatzbezeichnung Notfallmed. oder Fachkunde RD oder vergl. Qualifikation
Thüringen ^{q, r}	Keine Angaben (gem. ThürRettG) oder RettSan (gem. LRDP)	NotSan oder RettAss (gem. ThürRettG) oder RettAss (gem. LRDP)	NotSan oder RettAss (gem. ThürRettG) oder RettAss (gem. LRDP)	Arzt mit Zusatzbezeichnung Notfallmed. oder vergl. Qualifikation (gem. ThürRettG) oder NA (gem. LRDP)

Übersicht der Qualifikation der Besetzung der Rettungsmittel in den Bundesländern, aufgeteilt nach Rettungstransportwagen (nicht ärztlich besetzt) und Notarzteinsatzfahrzeug (ärztlich besetzt), sowie weiter untergliedert nach Fahrer und Transportführer. Die Rettungsdienstinformation nach den einzelnen Bundesländern geordnet wurden der Internetpräsenz des S+K Verlages entnommen. (Stumpf + Kossendey, 2023)

Abkürzungen: LRDP: Landesrettungsdienstplan; NA: Notarzt; Notfallmed: Notfallmedizin; NotSan: Notfallsanitäter; RD: Rettungsdienst; RettAss: Rettungsassistent; RettSan: Rettungssanitäter; San: Sanitäter; vergl.: vergleichbarer

a) (Gesetz über den Rettungsdienst (Rettungsdienstgesetz - RDG) in der Fassung vom 8. Februar 2010)

b) (Rettungsdienstplan 2022 Baden-Württemberg, 2022)

c) (Bayerisches Rettungsdienstgesetz (BayRDG) vom 22. Juli 2008)

d) (Gesetz über den Rettungsdienst für das Land Berlin (Rettungsdienstgesetz - RDG) vom 8. Juli 1993)

e) (Verordnung über den Landesrettungsdienstplan (Landesrettungsdienstplanverordnung - LRDPV) vom 24. Oktober 2011)

f) (Bremisches Hilfeleistungsgesetz (BremHilfeG) vom 21. Juni 2016)

g) (Hamburgisches Rettungsdienstgesetz (HmbRDG) Vom 30. Oktober 2019)

h) (Verordnung zur Durchführung des Hessischen Rettungsdienstgesetzes vom 3. Januar 2011)

i) (Rettungsdienstgesetz Mecklenburg-Vorpommern (RDG M-V) vom 9. Februar 2015)

j) (Niedersächsisches Rettungsdienstgesetz (NRettDG) in der Fassung vom 2. Oktober 2007)

k) (Gesetz über den Rettungsdienst sowie die Notfallrettung und den Krankentransport durch Unternehmer (Rettungsgesetz NRW - RettG NRW) Stand vom 1.10.2022)

l) (Landesgesetz über den Rettungsdienst sowie den Notfall- und Krankentransport (Rettungsdienstgesetz - RettDG -) in der Fassung vom 22. April 1991)

m) (Saarländisches Rettungsdienstgesetz vom 11. November 2020)

n) (Sächsische Landesrettungsdienstplanverordnung vom 5. Dezember 2006 (SächsGVBl. S. 532))

o) (Rettungsdienstgesetz des Landes Sachsen-Anhalt (RettDG LSA) Vom 18. Dezember 2012)

p) (Schleswig-Holsteinisches Rettungsdienstgesetz (SHRDG) vom 28. März 2017)

q) (Thüringer Rettungsdienstgesetz (ThürRettG) vom 16. Juli 2008)

r) (Landesrettungsdienstplan (LRDP) für den Freistaat Thüringen Stand: 01.07.2019, 2019)

2.7. Sepsis in der präklinischen Versorgung durch den Rettungsdienst

Nach der Untersuchung von Yealy et al. werden bis zu 80% der Patienten, die eine Sepsis haben, initial durch den Rettungsdienst behandelt (Yealy et al., 2021). Für die Inzidenz von Patienten mit Sepsis im Rettungsdienst gibt es nur wenige epidemiologische Zahlen. So konnte in einer retrospektiven Arbeit für amerikanische Notaufnahmen eine Inzidenz von 0,69% festgestellt werden (Wang et al., 2007). Eine Arbeitsgruppe in der Schweiz zeigte hingegen eine deutlich höhere Inzidenz. In der Untersuchung von Tusgul et al. aus dem Jahr 2017 hatten von den 11.411 Patienten in der Notaufnahme 890 eine Infektion und 432 eine Sepsis (Tusgul et al., 2017). Beide Studien beschreiben nur das Gesamtkollektiv von Patienten mit Sepsis in einer Notaufnahme. Für den Rettungsdienst ist von einer geringeren Häufigkeit an Sepsis auszugehen (Seymour et al., 2012b).

Das Erfassen der Kreislaufparameter, die Stabilisation und das weitere Überwachen der hämodynamischen Situation ist bei Patienten mit Sepsis wichtig (Evans et al., 2021). Hier kann, auch wenn die Möglichkeiten zur Untersuchung eines Patienten deutlich eingeschränkt sind, ein entscheidender Beitrag durch den Rettungsdienst in der präklinischen Versorgung geleistet werden (Obermaier et al., 2021).

Der Rettungsdienst hat nur wenige diagnostische Mittel zur Verfügung, daher sind präklinisch gestellte Diagnosen oft nur Verdachtsdiagnosen, die in der Klinik mit weiteren Untersuchungen bestätigt oder auch verworfen werden müssen (Obermaier et al., 2021). Aufgrund der eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten des Rettungsdienstes sind Scoringsysteme, die sich auf Vitalparameter beziehen, gut für die präklinische Diagnosestellung geeignet (Casu et al., 2018). Allerdings werden Vitalparameter bisher häufig nur mangelhaft dokumentiert (Casu et al., 2018).

So können z. B. die drei Vitalparameter des qSOFA-Scores problemlos präklinisch erhoben werden (Casu et al., 2018). Die SIRS-Kriterien finden ebenfalls präklinisch häufig Anwendung, auch wenn im Rettungsdienst nur drei der vier Kriterien erhoben werden können. Die Untersuchung des Blutes bleibt den Laboren und somit Kliniken und Arztpraxen vorbehalten und ist im Rettungsdienst nicht regelhaft möglich (Casu et al., 2018).

Die Anwendung von Volumentherapie im Rettungsdienst ist sowohl in dem ärztlichen als auch in dem nicht-ärztlichen Rettungsdienst möglich (Obermaier et al., 2021). Die Gabe von Vasopressoren ist nur im ärztlichen Rettungsdienst zugelassen, damit aber präklinisch zu realisieren (Obermaier et al., 2021).

Weitere therapeutische Möglichkeiten sind im Rettungsdienst eingeschränkt, sodass mit einer initialen Therapie der Sepsis zwar begonnen werden kann, diese dann aber in der

Notaufnahme und im weiteren stationären Verlauf vervollständigt werden muss (Obermaier et al., 2021).

Zu den Einschränkungen des Rettungsdienstes zählen antimikrobielle Diagnostik und Therapie. Auch wenn es grundsätzlich möglich ist mikrobiologische Proben unter sterilen Kautelen im Rettungsdienst zu gewinnen (Walchok et al., 2017), wird die antimikrobielle Therapie wissenschaftlich sehr kontrovers diskutiert (Casu et al., 2019, Walchok et al., 2017, Chaudhary et al., 2014, Yealy et al., 2021, Alam et al., 2018). Laut einer Untersuchung von Casu und Häske (2016) werden jedoch nur in 2,6 % der Rettungsdienstbereiche Materialien für die Entnahme von Blutkulturen vorgehalten (Casu and Häske, 2016). Antibiotika werden hingegen in 26 % der deutschen Rettungsdienstbereiche auf den Rettungsmitteln vorgehalten (Alam et al., 2018, Casu and Häske, 2016).

2.8. Herleitung der Fragestellung

Es wurde gezeigt, dass die Versorgung von Patienten mit Sepsis oft durch den Rettungsdienst stattfindet (Yealy et al., 2021). Der Rettungsdienst kann dazu beitragen, dass Sepsis frühzeitig erkannt wird. Zur Diagnosestellung der Sepsis ist der qSOFA-Score ein Bewertungssystem, welches sich, im Gegensatz zu dem SOFA-Score, ohne aufwendig zu erhebende klinische Parameter umsetzen lässt (Singer et al., 2016). Da in Studien gezeigt wurde, dass eine frühzeitige Antibiotika-Gabe und eine intravenöse Volumentherapie die Prognose der Patienten verbessert (Singer et al., 2016, Evans et al., 2021), lautet die Frage, inwieweit der Rettungsdienst durch das Erheben der qSOFA Parameter dazu beiträgt, die Zeit bis zur Antibiotika-Gabe zu verkürzen.

3. Material und Methodik

Teile der Ergebnisse dieser Studie wurden bereits im Journal of Clinical Medicine unter dem Titel „Is Prehospital Assessment of qSOFA Parameters Associated with Earlier Targeted Sepsis Therapy? A Retrospective Cohort Study“ publiziert (Dankert et al., 2022).

3.1. Studiendesign

Bei dieser Promotionsarbeit handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Kohortenstudie. Die Daten wurden pseudonymisiert erhoben und anonymisiert ausgewertet und die Studie entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg verzichtete auf die Einholung einer informierten Einwilligung zur Erhebung und Analyse von Daten (Bearbeitungsnummer WF-041/18, 16. Juli 2018, Vorsitz: Prof. Dr. R. Stahl). Das Design und die Berichterstattung wurden entsprechend der STROBE-Richtlinie (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) erstellt (Dankert et al., 2022).

3.2. Patientenkollektiv

Für diese statistische Auswertung wurde ein anonymisierter Datensatz verwendet, der zur internen Qualitätsbewertung durch den Geschäftsbereich des Zentralen Controlling erhoben wurde. Dieser anonymisierte Datensatz umfasst klinische und verfahrenstechnische Daten von erwachsenen Patienten mit bestätigter Sepsis (Entlassungsdiagnose), die zwischen dem 1. Juni 2014 und dem 30. Juni 2018 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) behandelt wurden (Dankert et al., 2022).

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Publikation, die in der Einleitung erwähnt wird (Dankert et al., 2022), wurden auch in dieser Promotionsarbeit verwendet.

3.3.1. Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Einlieferung durch den Rettungsdienst
- Aufnahme über die Zentrale Notaufnahme des UKE

- Diagnosestellung Sepsis (dokumentiert als International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10-Code) innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme

3.3.2. Ausschlusskriterien

- Alter <18 Jahre
- Verlegungen aus anderen Krankenhäusern
- Patienten mit einer klaren palliativen Versorgung zum Zeitpunkt der Aufnahme
- Schwangerschaft
- Patienten, die wegen eines Traumas unfallchirurgisch aufgenommen wurden
- Fehlendes oder nicht auswertbares Rettungsdienstprotokoll

3.4. Studienendpunkte

3.4.1. Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Zeitspanne zwischen dem ersten Kontakt mit dem Rettungsdienstpersonal („first medical contact“ (fmc)) bis zur ersten Gabe eines Breitbandantibiotikums gewählt. Der Zeitpunkt der ersten Antibiotika-Gabe wurde der Dokumentation der elektronischen Patientenakte entnommen (Dankert et al., 2022).

3.4.2. Sekundärer Endpunkt

Für den sekundären Endpunkt der Studie wurde die Zeitspanne zwischen dem ersten Kontakt mit dem Rettungsdienstpersonal bis zum Beginn der forcierten Volumentherapie ausgewählt. Zusätzlich wurden die Aufnahmezeit auf der Intensivstation, Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie die Sterblichkeit im Krankenhaus als Studienendpunkte erfasst (Dankert et al., 2022).

3.5. Datengewinnung

Die Daten wurden dem elektronischen Krankenhausinformationssystem (Soarian Health Archive, release 3.04 SP12 (Siemens Healthcare), critical care information management system (ICM, version 8.12, Draeger Medical)) entnommen. Die Daten des Rettungsdienstes stammen aus den abgegebenen Rettungsdienstprotokollen, welche in gescannter Form in der elektronischen Patientenakte hinterlegt sind. Die Rettungsdienstprotokolle wurden

einzelnen ausgewertet. Die verwendeten präklinischen Vitalparameter waren die im Rettungsdienstprotokoll dokumentierten Werte und sollten so die initiale Situation des Patienten widerspiegeln (Dankert et al., 2022).

3.6. Berechnung und Definition der Parameter

3.6.1. qSOFA-Score

Da sowohl in den Rettungsdienstprotokollen als auch in der Triage der Zentralen Notaufnahme (ZNA) keine Felder für den qSOFA-Score vorhanden waren, erfolgte keine systematische Erfassung dieser Scores. Es wurden daher für alle Fälle der qSOFA-Wert anhand der präklinisch dokumentierten Vitalparameter nachträglich berechnet. Bei nicht Vorliegen eines Messwertes wurde dieser als nicht pathologisch gewertet.

3.6.2. SIRS-Kriterien

Wie auch beim qSOFA-Score gibt es für die SIRS-Kriterien keine systematische Erhebung durch den Rettungsdienst oder in der ZNA. Im Rahmen dieser Studie fand daher eine retrospektive Berechnung dieses Scores statt. Bei fehlender Eintragung eines Messwertes wurde dieser als nicht pathologisch gewertet.

3.6.3. Art der rettungsdienstlichen Versorgung

Das Patientenkollektiv wurde durch unterschiedliches Personal des Rettungsdienstes behandelt. Es erfolgte eine Unterscheidung je nachdem ob die Patienten allein durch Personal des nicht-ärztlichen Rettungsdienstes behandelt wurden oder ob diese auch zusätzlich durch einen Notarzt behandelt wurden. Demnach wurde eine Einteilung in ärztlichen Rettungsdienst gegenüber nicht-ärztlichen Rettungsdienst getätigt.

3.6.4. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zur Gabe eines Antibiotikums.

Sekundärer Endpunkt war die Zeit bis zur Volumentherapie, definiert als die Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zur Verabreichung von mehr als 500ml intravenöser Flüssigkeit während der Ersttherapie (präklinisch und/oder Notaufnahme), dokumentiert als der

Zeitpunkt der Gabe einer Infusionslösung von 1000ml oder der Zeitpunkt der Gabe einer zweiten 500ml Infusionslösung.

Weitere Endpunkte waren Intensivaufnahme, Dauer des Intensivaufenthaltes und Krankenhausmortalität. Bei dem weiteren Endpunkt Krankenhausmortalität wurden alle Patienten gezählt, die während des Krankenhausaufenthaltes aus jeglichem Grund verstorben sind. Verlegungen in andere Krankenhäuser oder Wiederaufnahmen wurden nicht betrachtet. Mit Ende des Studienzeitraumes hatten alle Studienpatienten die Klinik wieder verlassen, sodass darüberhinausgehend keine Beobachtung bezüglich der Letalität erfolgte.

Der erste medizinische Kontakt wurde definiert als der erste präklinische Kontakt mit einem rettungsdienstlichen Mitarbeiter.

3.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von SPSS Statistics, Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). durchgeführt. In beratender Funktion stand das Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Hamburg zur Seite.

3.7.1. Studiengröße

Die dieser Promotionsarbeit zugrunde liegende Studie ist eine Pilotstudie mit einem explorativen Charakter. Sie soll zur Generierung weiterer Hypothesen dienen. Es waren daher keine Daten für die Berechnung des Stichprobenumfangs im Vorherein verfügbar. Die Anzahl der verfügbaren Fälle wurde durch die Anzahl der stationären Patienten begrenzt, die während des Studienzeitraums im Studienzentrum mit einer ambulant einsetzenden Sepsis ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Um zu überprüfen, ob der Stichprobenumfang groß genug war, um multivariable Regressionsmodelle zu berechnen, wurde der von Riley et al. vorgeschlagene Ansatz, der aus vier Kriterien besteht (Riley et al., 2020), angewandt. Das erforderliche Minimum des Stichprobenumfangs, um ein Vorhersagemodell für einen Endpunkt der Studie (z. B. „Zeit bis Antibiotika-Gabe“) mit einem Mittelwert von 238 und einer Standardabweichung von 195 zu entwickeln, und mit neun Kovariablen und einem erwarteten R^2 von 0,10 ist 579 Fälle. Für den sekundären Endpunkt, die „Zeit bis zur Volumentherapie“, mit einem Mittelwert von 262 und einer Standardabweichung von 202, wurde die gleiche Stichprobengröße berechnet. Da die Stichprobengröße 702 Fälle umfasst, konnte die Stichprobe als ausreichend groß angesehen werden, um die geplanten multivariablen Regressionsmodelle zu berechnen.

3.7.2. Deskriptive und vergleichende Analyse

Die Daten wurden mittels Histogramms und Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Die statistische Auswertung erfolgte zunächst mittels deskriptiver Statistik.

Die Eigenschaften der Studienkohorte wurden in absolute und relative Häufigkeit, Median (Interquartilsabstand (IQR)) oder Mittelwert (Standardabweichung (SD)) angegeben.

Für die vergleichende Analyse zwischen unterschiedlichen Gruppen (z. B. die Kohorte, die durch ein ärztlich besetztes Rettungsmittel und die Kohorte, die durch ein nicht-ärztlich besetztes Rettungsmittel ins UKE eingeliefert wurde) erfolgte bei kategorialen und ordinalen Variablen mittels Fishers exaktem-Test. Kategoriale Variablen werden als absolute Häufigkeit oder relative Häufigkeit, bezogen auf die gültigen Angaben einer Rubrik, angegeben.

Metrische Daten wurden mittels Students t-Test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen. Metrische Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand angegeben, je nachdem, was angemessen war.

Als signifikant wurden p-Werte kleiner 0,05 (zweiseitig) betrachtet. Die p-Werte wurden als deskriptive zusammenfassende Maßnahmen betrachtet und nicht als Ergebnisse von Bestätigungstests ausgewertet. Es erfolgte keine Korrektur der p-Werte auf Multiplizität.

3.7.3. Multiple lineare Regressionsmodelle

Um die Fragestellung dieser Studie zu beantworten, wurden vier multiple lineare Regressionsmodelle entwickelt und berechnet.

Die Modelle enthalten ausschließlich präklinische Parameter. Um die Kovariablen festzulegen, erfolgte eine Literaturrecherche (Evans et al., 2021, Rhodes et al., 2017, Yealy et al., 2021, Smyth et al., 2016, McArthur-Rouse, 2001, Subbe et al., 2001, Raith et al., 2017, Barbara et al., 2018). Das Ergebnis resultierte aus Studien und klinischen Überlegungen. Neun Variablen wurden berücksichtigt (Tabelle 8):

Tabelle 8: Tabellarische Übersicht der Variablen

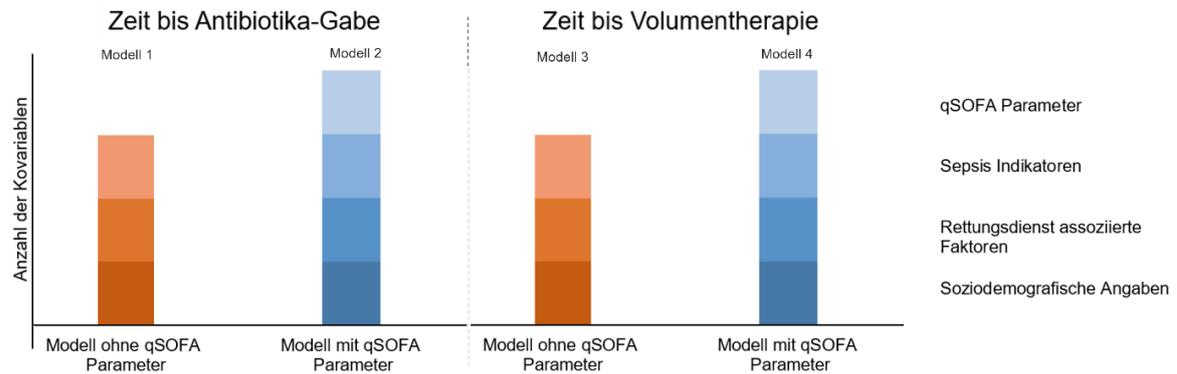
Soziodemografische Angaben
<ul style="list-style-type: none"> • Alter (Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich)
Sepsis Indikatoren
<ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Körpertemperatur (ja/nein): entweder $< 36^{\circ}\text{C}$ oder $> 38^{\circ}\text{C}$ • Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$ (ja/nein) • Verdacht auf Infektion (ja/nein)
Rettungsdienst assoziierte Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Art des Rettungsmittels (ärztlich/nicht-ärztlich)
qSOFA Parameter
<ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$ (ja/nein) • Systolischer Blutdruck $\leq 100\text{mmHg}$ (ja/nein) • Reduziertes Bewusstsein (ja/nein)

Übersicht der Variablen, die zur Berechnung der multiplen linearen Regressionsmodelle genutzt wurden.

Bei den Variablen wurden die soziodemografischen Angaben (Alter und Geschlecht) und die Rettungsdienst assoziierten Faktoren (Art des Rettungsdienstes) als Confounder festgelegt. Die untersuchten Variablen sind die Sepsis Indikatoren (pathologische Körpertemperatur, Herzfrequenz und Verdacht auf Infektion) und die qSOFA Parameter (Atemfrequenz, systolischer Blutdruck und reduziertes Bewusstsein).

Die resultierenden multiplen linearen Regressionsmodelle setzen sich modulartig additiv zusammen. Insgesamt wurden vier unterschiedliche Regressionsmodelle - zwei Modelle zu dem primären Endpunkt (Antibiotika-Gabe) und zwei Modelle zu dem sekundären Endpunkt (Volumentherapie) (Abbildung 5) erstellt.

Abbildung 5: Grafische Darstellung der Regressionsmodelle



Grafische Darstellung der Regressionsmodelle, angepasst an die grafische Darstellung der Ergebnisse (Abbildung 9 und Abbildung 10)

Das erste multiple lineare Regressionsmodell zeigte die Assoziation mit dem primären Endpunkt „Zeit bis Antibiotika-Gabe“ ohne Berücksichtigung der qSOFA Parameter, jedoch mit den anderen vorgegebenen Kovariablen (Modell ohne qSOFA). In dem zweiten Modell wurden die qSOFA Parameter hinzugefügt, um den inkrementellen Wert der qSOFA Parameter zusätzlich zum klinischen Standard zu erheben (Modell mit qSOFA). Das dritte Modell wurde angepasst, um die Assoziation mit dem sekundären Endpunkt „Zeit bis Volumentherapie“ zu bewerten, ohne Verwendung von qSOFA Parameter, während das vierte Modell wiederum alle qSOFA Parameter zusätzlich miteinschloss. Der adjustierte Korrelationskoeffizient ($\text{adj.-}R^2$), der den Prozentsatz der Varianz des Ergebnisses beschreibt, der durch die Prädiktoren erklärt wird, wurde berechnet. Um zu beurteilen, ob die zusätzlichen qSOFA Parameter dem Gesamtmodell einen Mehrwert verleihen und die Güte der Modellanpassung verbessern, wurde der angepasste Korrelationskoeffizient ($\text{adj.-}R^2$) deskriptiv ausgewertet.

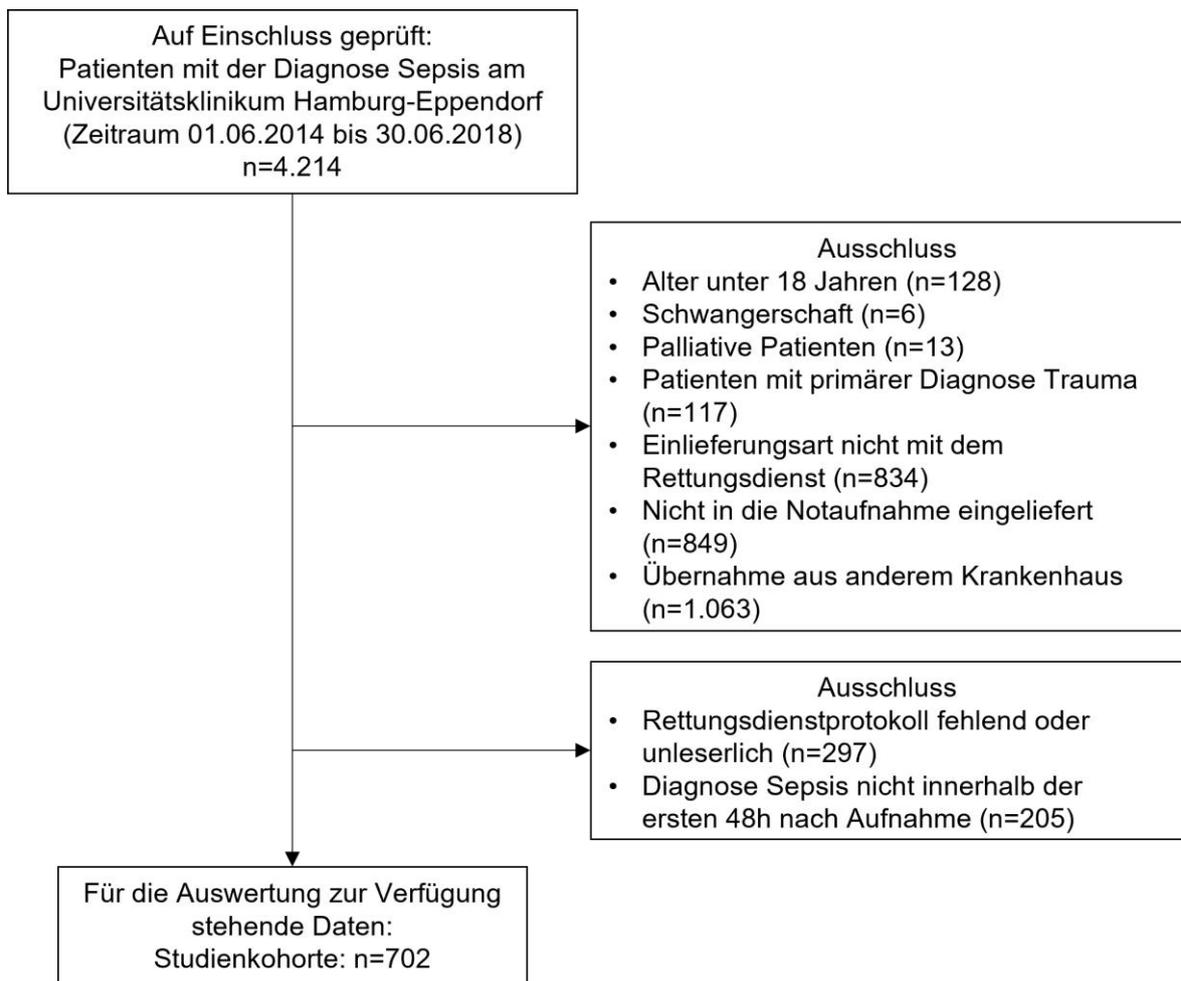
Es erfolgte eine vollständige Fallanalyse. Da die Modelle auf theoretischen Überlegungen basieren, wurden die Variablen gleichzeitig in das Modell eingefügt (Einschlussmethode: „ENTER“). Die Zeiten der untersuchten Endpunkte der Studie zeigten eine rechtsschiefe Verteilung und wurden nach dem Logarithmus naturalis (\ln) logarithmiert. Es fand ein paarweiser Fallausschluss statt. Die standardisierten Koeffizienten wurden mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95% angegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Patienteneinschluss

Im Studienzeitraum vom 01.06.2014 bis 30.06.2018 wurden 4.214 Patienten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) mit der Diagnose Sepsis behandelt. Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien konnten 702 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der Prozess des Falleinschlusses ist graphisch in dem Flussdiagramm (Abbildung 6) dargestellt.

Abbildung 6: Flussdiagramm: Einschluss der Patienten in die Studie



Darstellung des Verlaufs von Ein- bzw. Ausschluss der Patienten in die Studie. Von den 4.214 Patienten, die im Untersuchungsraum im UKE mit der Diagnose Sepsis behandelt wurden, konnten 702 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

4.2. Studienkohorte

In der Tabelle 9 sind die Eigenschaften der Studienkohorte zusammengefasst. Die Eigenschaften der Studienkohorte werden in der Art der rettungsdienstlichen Versorgung unterschieden. So wurden 451 Patienten (64,2%) durch den nicht-ärztlichen Rettungsdienst in das UKE gebracht. Dem gegenüber stehen 251 Patienten (35,8%), die zusätzlich notärztlich versorgt wurden, bevor diese in die zentrale Notaufnahme des UKE gebracht wurden.

In den soziodemographischen Daten gab es weder im Patientenalter ($69,0 \pm 15,1$ Jahre vs. $67,1 \pm 14,7$ Jahre; $p=0,108$) noch in der Geschlechterverteilung (männlich 58,3% vs. 59,0%; $p=0,873$) einen signifikanten Unterschied zwischen der Art der rettungsdienstlichen Versorgung.

Die Herkunft des Rettungsmittels (Ort der Stationierung) und damit auch die des Einsatzortes ist am häufigsten die städtische Region (91,9%). Somit kommen die meisten Patienten aus dem direkten städtischen Umland des UKE.

Die präklinische Versorgungszeit, hervorgehend aus der Zeit des ersten Kontakts mit dem Rettungsdienstpersonal („first medical contact“) bis zu Übergabe im Krankenhaus, ist bei einer nicht-ärztlichen Versorgung nicht signifikant unterschiedlich als bei einer ärztlichen Versorgung ($41,60 \pm 33,20$ Minuten vs. $42,14 \pm 20,12$ Minuten; $p=0,912$).

Tabelle 9: Eigenschaften der Studienkohorte - Soziodemografische Angaben und Rettungsdienst Daten

	Gesamt (n=702)	nicht-ärztlicher Rettungsdienst (n=451)	ärztlicher Rettungsdienst (n=251)	p-Wert
Soziodemografische Angaben				
Alter (Jahre)	68,4 ±14,9	69,0 ±15,1	67,1 ±14,7	0,108 ^a
Geschlecht				0,873 ^b
weiblich	291 (41,5%)	188 (41,7%)	103 (41,0%)	
männlich	411 (58,5%)	263 (58,3%)	148 (59,0%)	
Rettungsdienst Daten				
Region				0,667 ^b
städtisch	645 (91,9%)	416 (92,2%)	229 (91,2%)	
ländlich	57 (8,1%)	35 (7,8%)	22 (8,8%)	
Präklinische Versorgungszeit (Minuten)	42,05 ±29,17	41,60 ±33,20	42,14 ±20,12	0,912 ^a

Eigenschaften der Studienkohorte in Bezug auf die soziodemografischen Angaben und in Bezug auf die rettungsdienstliche Versorgung, aufgeteilt nach nicht-ärztlichem und ärztlichem Rettungsdienst.

Die Werte werden als n (%), Mittelwert (±SD) oder Median (IQR) angegeben; ^a Students-t-test (kontinuierliche Variablen / nominalskalierte Daten); ^b Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten); Bei fehlenden Daten in den Variablen wurde der korrekte n-Wert in Klammern angegeben; Abkürzung: IQR: Interquartilsabstand, SD: Standardabweichung.

Die präklinisch erhobenen Vitalparameter sind im Vergleich zwischen den beiden Gruppen, mit Ausnahme des systolischen Blutdrucks, signifikant unterschiedlich. So war in der Gruppe der Patienten, die ärztlich versorgt wurden, der Glasgow Coma Scale (11,61 ±4,24 vs. 14,36 ±1,46; p<0,001) signifikant geringer und das Bewusstsein signifikant häufiger reduziert (55,3% vs. 18,0%; p<0,001). Der Mittelwert der Körpertemperatur ist hingegen in der Gruppe des nicht-ärztlichen Rettungsdienstes signifikant höher (38,67 ±1,24 °C vs. 37,84 ±1,88 °C; p<0,001) als in der ärztlich versorgten Gruppe. Beim Vergleich des systolischen Blutdrucks liegt dieser im nicht signifikanten Ausmaß geringer bei der Gruppe von Patienten, die mit dem ärztlichen Rettungsdienst versorgt wurden (114,82 ±41,99 mmHg vs. 120,03 ±29,29 mmHg; p=0,071). Die Herzfrequenz und Atemfrequenz war bei den Patienten, die präklinisch durch den ärztlichen Rettungsdienst behandelt wurden, signifikant höher (Herzfrequenz: 109,60 ±36,14/min vs. 101,05 ±24,49/min; p<0,001; Atemfrequenz: 20,46 ±10,85/min vs. 17,50 ±7,22/min; p=0,007). Die periphere Sauerstoffsättigung lag im Mittel bei der Gruppe der ärztlich versorgten Patienten signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (85,67 ±13,97% vs. 93,36 ±6,64%; p<0,001).

Tabelle 10: Eigenschaften der Studienkohorte - Vitalparameter

	Gesamt (n=702)	nicht-ärztlicher Rettungsdienst (n=451)	ärztlicher Rettungsdienst (n=251)	p-Wert
Vitalparameter beim ersten medizinischen Kontakt				
Glasgow Coma Scale	12,36 ±3,90 (n=325)	14,36 ±1,46 (n=88)	11,61 ±4,24 (n=237)	< 0,001 ^a
Reduziertes Bewusstsein*	212/668 (31,7%)	76/422 (18,0%)	136/246 (55,3%)	< 0,001 ^b
Körpertemperatur (°C)	38,23 ±1,66 (n=239)	38,67 ±1,24 (n=112)	37,84 ±1,88 (n=127)	< 0,001 ^a
Systolischer Blutdruck (mmHg)	117,94 ±34,90 (n=588)	120,03 ±29,29 (n=357)	114,82 ±41,99 (n=231)	0,071 ^a
Herzfrequenz (/min)	104,33 ±29,77 (n=640)	101,05 ±24,49 (n=395)	109,60 ±36,14 (n=245)	< 0,001 ^a
Atemfrequenz (/min)	19,25 ±9,63 (n=315)	17,50 ±7,22 (n=129)	20,46 ±10,85 (n=186)	0,007 ^a
Periphere Sauerstoffsättigung (%)	90,34 ±10,83 (n=600)	93,36 ±6,64 (n=364)	85,67 ±13,97 (n=236)	< 0,001 ^a
Vitalparameter in der ZNA				
Glasgow Coma Scale	6,89 ±4,43 (n=63)	9,67 ±5,86 (n=3)	6,75 ±4,36 (n=60)	0,269 ^a
Reduziertes Bewusstsein*	219/695 (31,5%)	108/446 (24,2%)	111/249 (44,6%)	< 0,001 ^b
Körpertemperatur (°C)	37,19 ±1,44 (n=683)	37,31 ±1,39 (n=443)	36,95 ±1,50 (n=240)	0,001 ^a
Systolischer Blutdruck (mmHg)	119,85 ± 32,25 (n=698)	121,40 ± 30,63 (n=448)	117,08 ±34,86 (n=250)	0,090 ^a
Herzfrequenz (/min)	103,57 ±25,80 (n=699)	101,81 ±23,40 (n=448)	106,71 ±29,39 (n=251)	0,017 ^a
Atemfrequenz (/min)	15,61 ±5,06 (n=686)	14,68 ±3,26 (n=441)	17,28 ±6,95 (n=246)	< 0,001 ^a
Periphere Sauerstoffsättigung (%)	92,89 ±7,65 (n=679)	93,39 ±7,09 (n=437)	91,99 ±8,50 (n=242)	0,022 ^a
Laktat (mmol/l)	3,73 ±3,72 (n=684)	3,31 ±3,04 (n=443)	4,49 ±4,64 (n=241)	< 0,001 ^a

Darstellung der Vitalparameter der Studienkohorte beim ersten präklinischen medizinischen Kontakt und bei dem ersten Kontakt in der zentralen Notaufnahme, aufgeteilt nach nicht-ärztlichem und ärztlichem Rettungsdienst.

*Die Werte werden als n (%), Mittelwert (±SD) oder Median (IQR) angegeben; ^a Students-t-test (kontinuierliche Variablen / nominalskalierte Daten); ^b Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten); Bei fehlenden Daten in den Variablen wurde der korrekte n-Wert in Klammern angegeben; *Angabe im Rettungsdienstprotokoll bzw. im Triagebogen der ZNA mit Bewertungskriterien ungleich „wach/orientiert“;*

Abkürzung: IQR: Interquartilsabstand, SD: Standardabweichung, ZNA: zentrale Notaufnahme.

In der Enddiagnose war der Anteil an schwerer Sepsis und septischem Schock in der Gruppe der ärztlich versorgten Patienten signifikant höher (schwere Sepsis: 4,0% vs. 2,7%; septischer Schock: 20,7% vs. 9,5%; p<0,001).

Patienten, die präklinisch ohne einen Notarzt versorgt wurden, hatten häufiger eine Infektion des Urogenital-Traktes (30,2%), wohingegen notärztlich versorgte Patienten

häufiger eine Atemwegsinfektion aufwiesen (50,6%). Insgesamt ist die Verteilung der Fokuse zwischen den beiden Gruppen des Rettungsdienstes signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

Tabelle 11: Eigenschaften der Studienkohorte - Enddiagnose und Endfokus

	Gesamt (n=702)	nicht-ärztlicher Rettungsdienst (n=451)	ärztlicher Rettungsdienst (n=251)	p-Wert
Enddiagnose				< 0,001 ^a
Sepsis	585 (83,3%)	396 (87,8%)	189 (75,3%)	
Schwere Sepsis	22 (3,1%)	12 (2,7%)	10 (4,0%)	
Septischer Schock	95 (13,5%)	43 (9,5%)	52 (20,7%)	
Endfokus				< 0,001 ^a
Atemwege	253 (36,0%)	126 (27,9%)	127 (50,6%)	
Abdominal	96 (13,7%)	73 (16,2%)	23 (9,2%)	
Blut	54 (7,7%)	40 (8,9%)	14 (5,6%)	
Urogenital-Trakt	180 (25,6%)	136 (30,2%)	44 (17,5%)	
Haut	36 (5,1%)	26 (5,8%)	10 (4,0%)	
ZNS	12 (1,7%)	5 (1,1%)	7 (2,8%)	
Andere	29 (4,1%)	26 (5,8%)	3 (1,2%)	
Unbekannt	42 (5,9%)	19 (4,2%)	23 (9,2%)	

Enddiagnose und Endfokus der Sepsis der Studienkohorte, unterteilt nach nicht-ärztlichem und ärztlichem Rettungsdienst.

Die Werte dargestellt als n (%); ^a Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten);

Abkürzung: ZNS: zentrales Nervensystem

4.3. Dokumentationsqualität von Vitalparametern

Insgesamt wurden die präklinischen Vitalparameter, insbesondere die Sepsis Indikatoren und qSOFA Parameter, nur in einem geringen Umfang dokumentiert. Die Körpertemperatur (34,0%) und die Atemfrequenz (45,0%) wurden sehr selten erhoben. Im Vergleich zwischen dem ärztlich und nicht-ärztlich besetzten Rettungsdienst, wurden die Vitalparameter im nicht-ärztlichen Rettungsdienst signifikant seltener erhoben. Die vollständigen Aufzeichnungen aller fünf Sepsis-fokussierten Vitalparameter wurde in der Gruppe des nicht-ärztlichen Rettungsdienstes, verglichen mit der Gruppe des ärztlichen Rettungsdienstes, signifikant seltener durchgeführt (8,6% vs. 38,6%, $p < 0,001$). Ebenso stellt sich dar, dass bei 70,9% der ärztlich versorgten Patienten die drei Parameter des qSOFA erhoben wurden, jedoch nur in 25,1% der Fälle im nicht-ärztlichen Rettungsdienst ($p < 0,001$) (Tabelle 12, Abbildung 7).

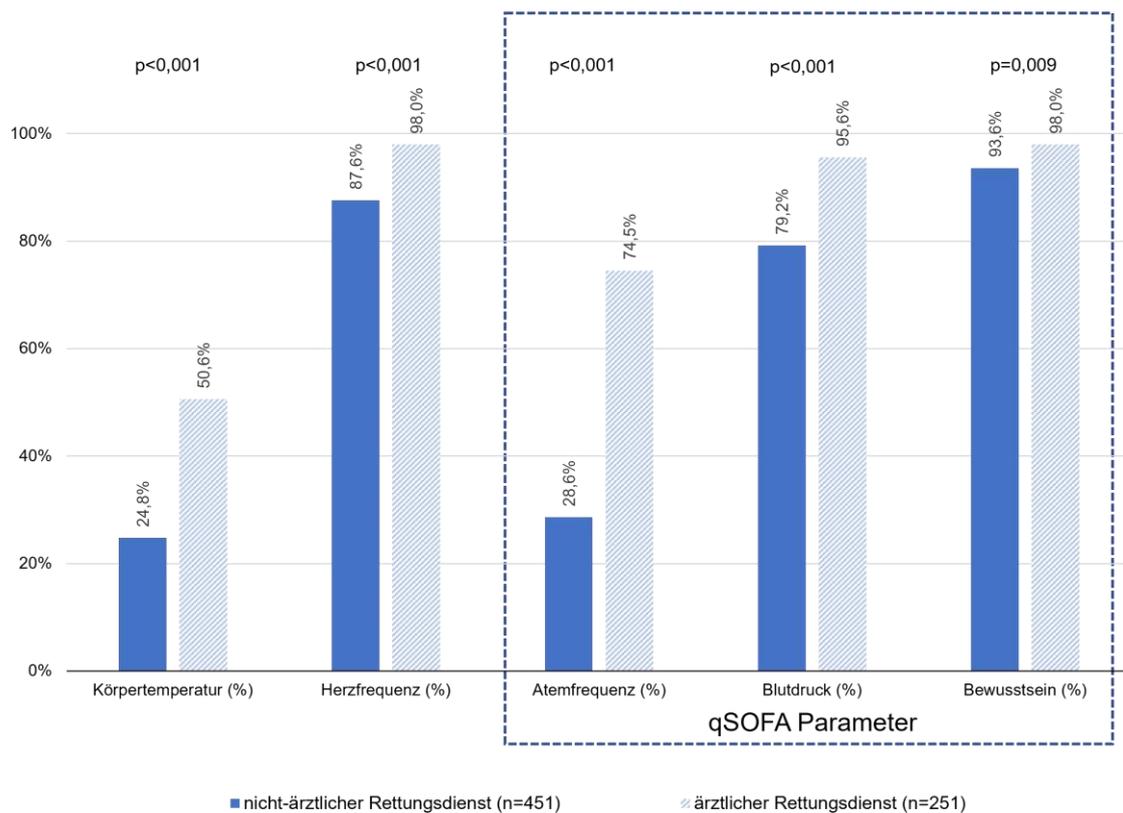
Tabelle 12: Erhebung von Vitalparametern

	Gesamt (n=702)	nicht-ärztlicher Rettungsdienst (n=451)	ärztlicher Rettungsdienst (n=251)	p-Wert
Präklinisch erhobene Vitalparameter				
Körpertemperatur	239 (34,0%)	112 (24,8%)	127 (50,6%)	< 0,001 ^a
Herzfrequenz	641 (91,3%)	395 (87,6%)	246 (98,0%)	< 0,001 ^a
Periphere Sauerstoffsättigung	602 (85,8%)	365 (80,9%)	237 (94,4%)	< 0,001 ^a
Atemfrequenz	316 (45,0%)	129 (28,6%)	187 (74,5%)	< 0,001 ^a
Blutdruck (systolisch)	597 (85,0%)	357 (79,2%)	240 (95,6%)	< 0,001 ^a
Glasgow Coma Scale	326 (46,4%)	88 (19,5%)	238 (94,8%)	< 0,001 ^a
Bewusstseinslage *	668 (95,2%)	422 (93,6%)	246 (98,0%)	0,009 ^a
qSOFA Parameter erhoben **	291 (41,5%)	113 (25,1%)	178 (70,9%)	< 0,001 ^a
Gesamtheit der Parameter erhoben ***	136 (19,4%)	39 (8,6%)	97 (38,6%)	< 0,001 ^a

Häufigkeit der präklinisch erhobenen Vitalparameter und qSOFA Parameter, unterteilt nach nicht-ärztlichem und ärztlichem Rettungsdienst.

*Die Werte dargestellt als n (%); ^a Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten); Die Variablen dieser Analyse beinhalten keine fehlenden Werte; *Glasgow Coma Scale <15 und/oder Angabe im Rettungsdienstprotokoll mit Bewertungskriterien ungleich „wach/orientiert“; **beinhaltet: Bewusstsein, Blutdruck (systolisch), Atemfrequenz; *** beinhaltet: Körpertemperatur, Herzfrequenz, Bewusstsein, Blutdruck (systolisch), Atemfrequenz
Abkürzung: qSOFA: quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*

Abbildung 7: Erhebung von Vitalparametern



Häufigkeit (Werte dargestellt in %) der präklinisch aufgezeichneten Sepsis Indikatoren und qSOFA Parameter, unterteilt in zwei Gruppen: nicht-ärztlicher Rettungsdienst (dunkelblau) und ärztlicher Rettungsdienst (hellblau); p-Werte wurden zwischen beiden Gruppen unter Verwendung von Fishers exaktem-Test berechnet; qSOFA Parameter werden in einem Feld hervorgehoben (rechte, blaue Gitterlinien).

Abkürzung: qSOFA: quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment

4.4. Präklinische Therapie

Die präklinische Therapie ist signifikant unterschiedlich zwischen ärztlich und nicht-ärztlich besetztem Rettungsdienst, welcher die Patienten versorgt hat. So war die Behandlung der Patienten, die zusätzlich vom ärztlichen Rettungsdienst versorgt wurden, deutlich umfangreicher. Es wurde signifikant häufiger Sauerstoff appliziert, der Patient beatmet und intravenöse Flüssigkeit verabreicht. Genauere Details über die präklinische Therapie sind der folgenden Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Übersicht präklinische Therapie

	Gesamt (n=702)	nicht-ärztlicher Rettungsdienst (n=451)	ärztlicher Rettungsdienst (n=251)	p-Wert
Präklinische Therapie				
Sauerstoff-Gabe	336 (47,9%)	130 (28,8%)	206 (82,1%)	< 0,001 ^a
Beatmung	60 (8,5%)	2 (0,4%)	58 (23,1%)	< 0,001 ^a
Volumentherapie	293 (41,7%)	69 (15,3%)	224 (89,2%)	< 0,001 ^a
Volumenmenge				0,013 ^a
≤ 500ml	237 (80,9%)	64 (92,8%)	173 (77,2%)	
>500ml - < 1000ml	42 (14,3%)	4 (5,8%)	38 (17,0%)	
>1000ml	14 (4,8%)	1 (1,4%)	13 (5,8%)	
Katecholamine	71 (10,1%)	0 (0,0%)	71 (28,3%)	< 0,001 ^a
Reanimation	12 (1,7%)	0 (0,0%)	12 (4,8%)	< 0,001 ^a
Übergabe Schockraum	197 (28,1%)	24 (5,3%)	173 (68,9%)	< 0,001 ^a

Darstellung der präklinisch durchgeführten Therapie, unterteilt nach nicht-ärztlichem und ärztlichem Rettungsdienst.

Die Werte dargestellt als n (%); ^a Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten)

4.5. Sepsis Indikatoren

Als Sepsis Indikatoren wurden die pathologische Körpertemperatur (<36°C oder >38°C) und die erhöhte Herzfrequenz (>90/min) betrachtet. Bei den Patienten lag in 23,5% der Fälle eine abnormale Temperatur und in 66,6% der Fälle eine Herzfrequenz größer 90/min vor. Diese auffälligen Sepsis Indikatoren lagen in signifikanter Weise anteilig mehr bei den Patienten vor, die präklinisch durch einen Arzt versorgt wurden.

Die drei qSOFA Parameter waren anteilig unterschiedlich oft auffällig. So lag in 11,4% der Fälle eine erhöhte Atemfrequenz (≥22/min), in 34,4% der Fälle ein erniedrigter systolischer Blutdruck (≤100mmHg) und in 31,7% der Fälle ein reduziertes Bewusstsein vor. Diese auffälligen qSOFA Parameter lagen ebenfalls in signifikanter Weise anteilig mehr bei den Patienten vor, die präklinisch durch einen Arzt versorgt wurden.

Der Verdacht einer Infektion wurde in 34,5% der Fälle präklinisch gestellt. Im ärztlich besetzten Rettungsdienst lag dieser Anteil bei 49,4% und damit signifikant häufiger als im nicht-ärztlichen Rettungsdienst (p<0,001). Die Diagnose Sepsis wurde in 8,5% der gesamten Fälle vom Rettungsdienst gestellt. Signifikant häufiger erfolgte diese Diagnose im ärztlichen Rettungsdienst (13,5% vs. 5,8%; p<0,001).

Bei der Betrachtung der Scores (qSOFA und SIRS) lag der qSOFA in 14,8% der Fälle bei zwei oder drei Punkten und der SIRS in 37,3% der Fälle bei zwei oder mehr. Die beiden Scores waren im ärztlich besetzten Rettungsdienst anteilig häufiger erhöht (qSOFA: 30,3% vs. 6,2%; SIRS: 59,0% vs. 25,3%). Die Signifikanz in der vergleichenden Statistik lag bei beiden Scores bei p<0,001.

Tabelle 14: Sepsis Indikatoren

	Gesamt (n=702)	nicht-ärztlicher Rettungsdienst (n=451)	ärztlicher Rettungsdienst (n=251)	p-Wert
Sepsis Indikatoren				
Abnormale Körpertemp.* (<36°C; >38°C)	165 (23,5%)	89 (19,7%)	76 (30,3%)	0,002 ^a
Erhöhte Herzfrequenz (>90/min)	426 (66,6%)	251 (63,5%)	175 (71,4%)	0,047 ^a
qSOFA Parameter				
Erhöhte Atemfrequenz (≥22/min)	80 (11,4%)	19 (4,2%)	61 (24,3%)	< 0,001 ^a
Erniedrigter systolischer Blutdruck (≤100mmHg)	202 (34,4%)	109 (30,5%)	93 (40,3%)	0,017 ^a
Reduziertes Bewusstsein**	221 (31,7%)	76 (18,0%)	136 (55,3%)	< 0,001 ^a
Verdacht Infektion	242 (34,5%)	118 (26,2%)	124 (49,4%)	< 0,001 ^a
Sepsis Diagnose	60 (8,5%)	26 (5,8%)	34 (13,5%)	< 0,001 ^a
qSOFA ≥2	104 (14,8%)	28 (6,2%)	76 (30,3%)	< 0,001 ^a
SIRS ≥2	262 (37,3%)	114 (25,3%)	148 (59,0%)	< 0,001 ^a

*Darstellung der Sepsis Indikatoren, unterteilt nach nicht-ärztlichem und ärztlichem Rettungsdienst. Die Werte dargestellt als n (%); ^a Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten); *Körpertemperatur; **Glasgow Coma Scale <15 und/oder Angabe im Rettungsdienstprotokoll mit Bewertungskriterien ungleich „wach/orientiert“*

Abkürzung: qSOFA: quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment

4.6. Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt, der als Zeit des ersten medizinischen Kontaktes bis zur Antibiotikagabe definiert wurde, sowie der sekundäre Endpunkt, also die Zeit des ersten medizinischen Kontaktes bis zur Volumentherapie, sind im Vergleich zwischen den beiden Gruppen, getrennt nach der Besetzung des Rettungsdienstes, signifikant unterschiedlich. So lag in der Gruppe der Patienten, die ärztlich versorgt wurden, die Zeit bis zur Antibiotikagabe im Mittelwert bei 194,3 ±174,0 Minuten vs. 262,3 ±202,5 Minuten (p<0,001) und die Zeit bis zur Volumentherapie bei 185,5 ±245,7 Minuten vs. 299,0 ±250,1 Minuten (p<0,001).

Bei den Outcome Parametern liegt die Rate der Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation in der Gruppe der Patienten, die ärztlich versorgt wurden, bei 88,8% und ist damit signifikant (p<0,001) höher als in der Gruppe der Patienten, die präklinisch nicht-ärztlich versorgt wurden (69,2%). Es lag jedoch weder ein signifikanter Unterschied zwischen nicht-ärztlich und ärztlichen Rettungsdienst in der Dauer des Krankenhausaufenthalts (11 Tage (IQR 7-20) gegenüber 13 Tagen (IQR 6-22); p=0,814), in der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (7 Tage (IQR 3-13) gegenüber 8 Tagen

(IQR 4-17); p=0,075), noch in der Krankenhausmortalität (10,6% vs. 11,2%, p=0,834) zwischen beiden Gruppen vor.

Tabelle 15: Die Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach Rettungsdienstpersonal

	Gesamt (n=702)	nicht-ärztlicher Rettungsdienst (n=451)	ärztlicher Rettungsdienst (n=251)	p-Wert
Endpunkte				
Zeit bis Antibiotika-Gabe (min)*	238,1 ±195,2 (n=689)	262,3 ±202,5 (n=440)	194,3 ±174,0 (n=249)	< 0,001 ^a
Zeit bis Volumentherapie (min)**	255,3 ±254,3 (n=613)	299,0 ±250,1 (n=377)	185,5 ±245,7 (n=236)	< 0,001 ^a
Outcome Parameter				
ITS-Rate	535 (76,2%)	312 (69,2%)	223 (88,8%)	< 0,001 ^b
Dauer ITS-Aufenthalt (Tage)	7 (4-14) (n=535)	7 (3-13) (n=312)	8 (4-17) (n=223)	0,075 ^c
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)	11 (7-21)	11 (7-20)	13 (6-22)	0,814 ^c
Krankenhausmortalität (%)	76 (10,8%)	48 (10,6%)	28 (11,2%)	0,834 ^b

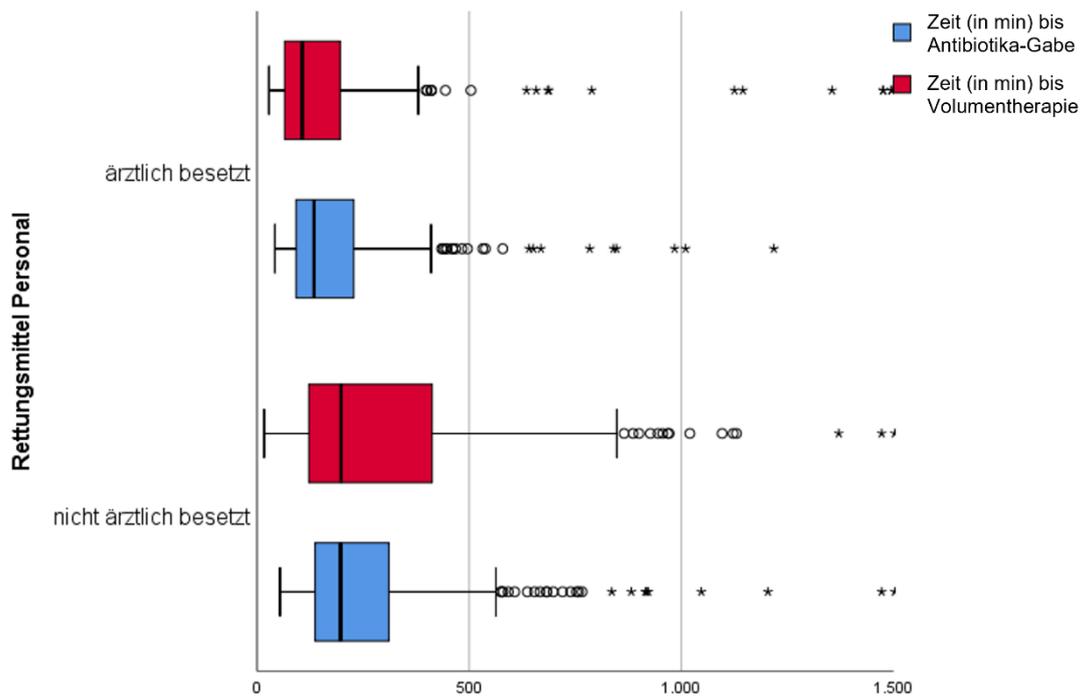
Darstellung der Studienendpunkte und Outcome Parameter, unterteilt nach nicht-ärztlichem und ärztlichem Rettungsdienst.

Die Werte dargestellt als n (%), Mittelwert (±SD) oder Median (IQR) angegeben; ^a Students-t-test (kontinuierliche Variablen / nominalskalierte Daten); ^b Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten);

^c Mann-Whitney-U-Test (nominalskalierte Daten, Angabe des Median); Bei fehlenden Daten in den Variablen wurde der korrekte n-Wert in Klammern angegeben; * definiert als Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zum Beginn der Antibiotika-Gabe; ** definiert als Zeit ab dem ersten medizinischen Kontakt bis zum Beginn der Volumentherapie;

Abkürzung: IQR: Interquartilsabstand, ITS: Intensivstation, SD: Standardabweichung

Abbildung 8: Grafische Darstellung der Zeit bis zur initialen Sepsistherapie



Grafische Darstellung der Zeit (aufgetragen auf der x-Achse in Minuten) bis zur initialen Sepsistherapie, unterteilt nach Antibiotika-Gabe (in blau) und Volumentherapie (in rot), sowie unterteilt nach ärztlich besetztem und nicht ärztlich besetztem Rettungsmittel.

Bei der Betrachtung der Endpunkte und der Outcome Parameter unter der Aufteilung der Patienten mit bzw. ohne präklinisch gestellter Sepsis Diagnose, sind die Zeiten bis zur Antibiotika-Gabe bzw. Zeit bis zur Volumentherapie bei präklinischer Sepsis Diagnose signifikant kürzer ($p < 0,001$, bzw. $p < 0,003$). Die Aufnahme auf die Intensivstation, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Krankenhausmortalität unterscheiden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 16: Die Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach präklinisch gestellter Sepsis Diagnose

	Gesamt (n=702)	Keine Sepsis Diagnose (n=642)	Sepsis Diagnose (n=60)	p-Wert
Endpunkte				
Zeit bis Antibiotika-Gabe (min)*	238,1 ±195,2 (n=689)	246,86 ±199,36 (n=630)	144,92 ±105,91 (n=59)	< 0,001 ^a
Zeit bis Volumentherapie (min)**	255,3 ±254,3 (n=613)	264,72 ±257,68 (n=559)	157,80 ±192,56 (n=54)	< 0,003 ^a
Outcome Parameter				
ITS-Rate	535 (76,2%)	494 (76,9%)	41 (68,3%)	< 0,153 ^b
Dauer ITS-Aufenthalt (Tage)	7 (4-14) (n=535)	7 (4-15) (n=494)	7 (3,5-10,5) (n=41)	0,290 ^c
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)	11 (7-21)	12 (7-21)	11 (8-20,75)	0,915 ^c
Krankenhausmortalität (%)	76 (10,8%)	72 (11,2%)	4 (6,7%)	0,385 ^b

Darstellung der Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach präklinisch gestellter Sepsis Diagnose.

Die Werte werden als n (%), Mittelwert (±SD) oder Median (IQR) angegeben;

^a Students-t-test (kontinuierliche Variablen / nominalskalierte Daten); ^b Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten); ^c Mann-Whitney-U-Test (nominalskalierte Daten, Angabe des Median); Bei fehlenden Daten in den Variablen wurde der korrekte n-Wert in Klammern angegeben;

** definiert als Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zum Beginn der Antibiotika-Gabe;*

*** definiert als Zeit ab dem ersten medizinischen Kontakt bis zum Beginn der Volumentherapie;*
Abkürzung: IQR: Interquartilsabstand, ITS: Intensivstation, SD: Standardabweichung

Bei dem Vergleich der Endpunkte und der Outcome Parameter unter der Aufteilung nach negativem qSOFA (≤ 1 Punkt) und positivem qSOFA (≥ 2 Punkte) sind die Zeiten bis zur Antibiotika-Gabe bzw. Zeiten bis zur Volumentherapie bei positivem qSOFA signifikant kürzer ($p < 0,001$). Die Aufnahme auf die Intensivstation findet bei positivem qSOFA signifikant häufiger statt (90,4% vs. 73,7%; $p < 0,001$). In der Dauer des Krankenhausaufenthalts, in der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und in der Krankenhausmortalität lag zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied vor.

Tabelle 17: Die Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach qSOFA-Score

	Gesamt (n=702)	qSOFA ≤ 1 Pkt. (n=598)	qSOFA ≥ 2 Pkt. (n=104)	p-Wert
Endpunkte				
Zeit bis Antibiotika-Gabe (min)*	238,1 ±195,2 (n=689)	249,99 ±196,62 (n=586)	170,64 ±172,70 (n=103)	< 0,001 ^a
Zeit bis Volumentherapie (min)**	255,3 ±254,3 (n=613)	271,83 ±252,53 (n=511)	172,46 ±248,03 (n=102)	< 0,001 ^a
Outcome Parameter				
ITS-Rate	535 (76,2%)	441 (73,7%)	94 (90,4%)	< 0,001 ^b
Dauer ITS-Aufenthalt (Tage)	7 (4-14) (n=535)	7 (3-14) (n=441)	9,5 (5-17,5) (n=94)	0,014 ^c
Dauer Krankenhausaufenthalt (Tage)	11 (7-21)	11 (7-21)	12 (7-23,75)	0,301 ^c
Krankenhausmortalität (%)	76 (10,8%)	61 (10,2%)	15 (14,4%)	0,230 ^b

*Darstellung der Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach qSOFA-Score. Die Werte dargestellt als n (%), Mittelwert (±SD) oder Median (IQR); ^a Students-t-test (kontinuierliche Variablen / nominalskalierte Daten); ^b Fishers exaktem-Test (kategoriale Daten); ^c Mann-Whitney-U-Test (nominalskalierte Daten, Angabe des Median); Bei fehlenden Daten in den Variablen wurde der korrekte n-Wert in Klammern angegeben; * definiert als Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zum Beginn der Antibiotika-Gabe; ** definiert als Zeit ab dem ersten medizinischen Kontakt bis zum Beginn der Volumentherapie; Abkürzung: IQR: Interquartilsabstand, ITS: Intensivstation, qSOFA: quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment, SD: Standardabweichung*

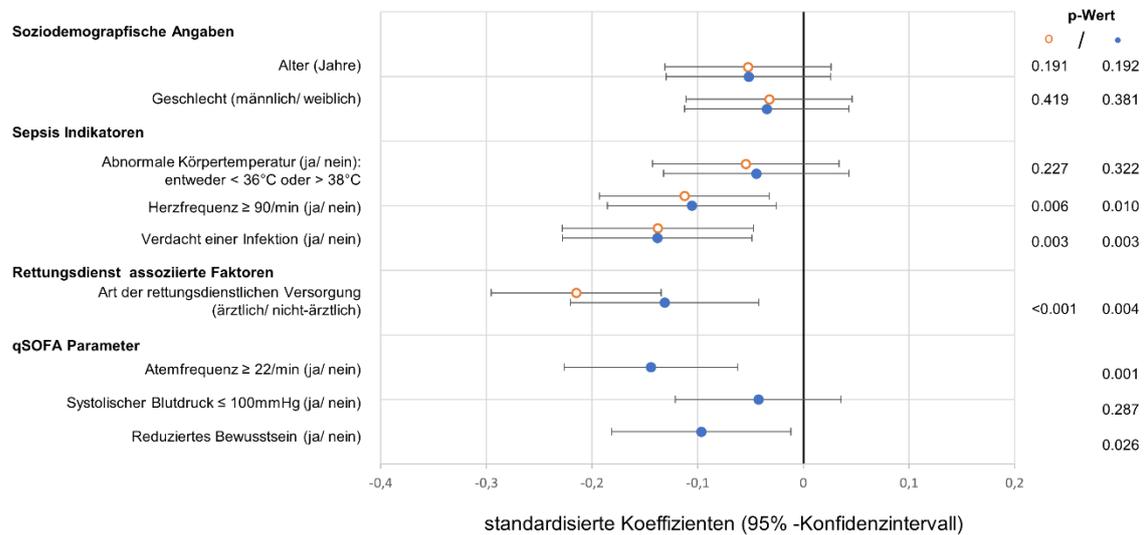
4.7. Multiples lineares Regressionsmodell

Alle multiplen linearen Regressionsmodelle wurden für die Confounder (Alter, Geschlecht, Art der rettungsdienstlichen Versorgung) adjustiert. Die soziodemografischen Angaben haben in keinem der vier Modelle einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur initialen Sepsistherapie. Der Einfluss, der um einen Notarzt ergänzten Teamstruktur des Rettungsdienstes, war mit einer verkürzten „Zeit bis Antibiotika-Gabe“ und „Zeit bis Volumentherapie“ zu beobachten (Abbildung 9 und Abbildung 10).

Die multiple lineare Regressionsanalyse ergab, dass eine präklinisch vermutete Infektion (standardisierter Koeffizient der logarithmierten Zeit Beta (β) -0,138, 95% CI -0,228 bis -0,047) und eine Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$ (β -0,113, 95% CI -0,193 bis -0,032) mit einer verkürzten „Zeit bis zur Antibiotika-Gabe“ assoziiert waren. Wurden dem multiplen linearen Regressionsmodell die drei qSOFA Parameter hinzugefügt, so waren eine Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$ (β -0,144, 95% CI -0,226 bis -0,062) und ein reduziertes Bewusstsein (β -0,097, 95% CI -0,182 bis -0,012) unabhängig voneinander mit einer verkürzten „Zeit bis zur Antibiotika-Gabe“ assoziiert (Abbildung 9).

Abbildung 9: Grafische Darstellung des Ergebnisses der multiplen linearen Regressionsanalyse mit Endpunkt „Zeit bis Antibiotika-Gabe“

Zeit bis Antibiotika-Gabe

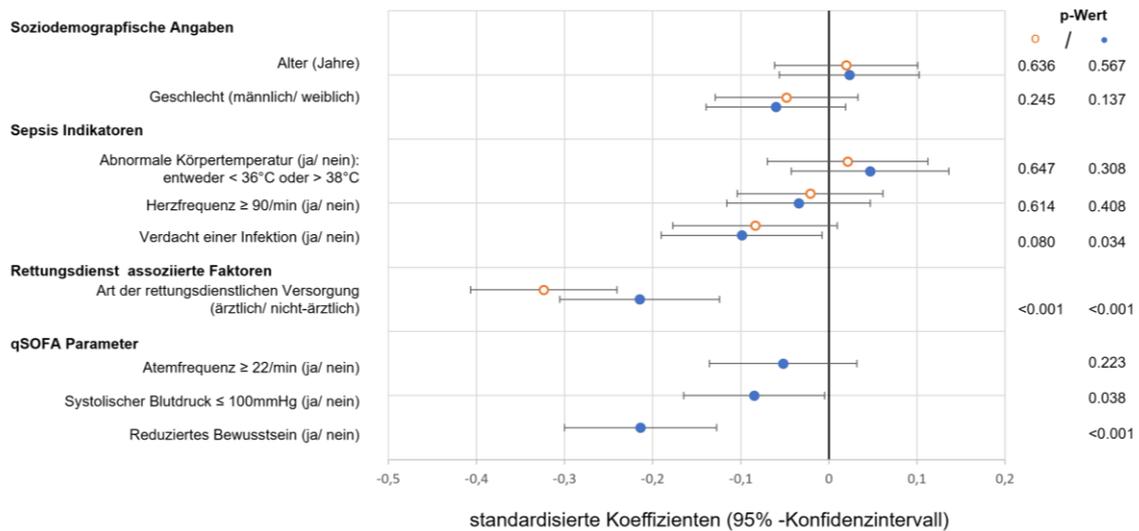


Der Forest Plot zeigt die standardisierten Koeffizienten mit 95% CI (x-Achse) und p-Werten für jede Kovariable bezüglich des primären Endpunkts „Zeit bis Antibiotika-Gabe“ von zwei multiplen linearen Regressionsmodellen: Modell ohne qSOFA (oranger o Punkt) und Modell mit zusätzlichen qSOFA Parametern (blauer • Punkt); Die Zeit ist logarithmiert; die vertikale durchgezogene Linie markiert einen standardisierten Koeffizienten von Null, eine Verschiebung nach rechts zeigt eine verlängerte und auf der linken Seite eine verkürzte „Zeit bis zur Antibiotika-Gabe“ an; Abkürzung: qSOFA: quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment.

Mit einer verkürzten „Zeit bis zur Volumentherapie“ waren unabhängig voneinander eine klinisch vermutete Infektion ($\beta -0,099$, 95% CI $-0,190$ bis $-0,008$), ein systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg ($\beta -0,085$, 95%—CI $-0,165$ bis $-0,005$) und ein reduziertes Bewusstsein ($\beta -0,214$, 95% CI $-0,300$ bis $-0,128$) assoziiert (Abbildung 10).

Abbildung 10: Grafische Darstellung des Ergebnisses der multiplen linearen Regressionsanalyse mit Endpunkt „Zeit bis Volumentherapie“

Zeit bis Volumentherapie



Der Forest Plot zeigt die standardisierten Koeffizienten mit 95% CI (x-Achse) und p-Werten für jede Kovariable bezüglich des sekundären Endpunkts „Zeit bis Volumentherapie“ von zwei multiplen linearen Regressionsmodellen: Modell ohne qSOFA (oranger o Punkt) und Modell mit zusätzlichen qSOFA Parametern (blauer • Punkt); Die Zeit ist logarithmiert; die vertikale durchgezogene Linie markiert einen standardisierten Koeffizienten von Null, eine Verschiebung nach rechts zeigt eine verlängerte und auf der linken Seite eine verkürzte „Zeit bis zur Volumentherapie“ an; Abkürzung: qSOFA: quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment.

Die Daten zeigten bei der Hinzunahme der qSOFA Parameter für beide Regressionsmodelle eine Steigerung der Modellgüte. Wenn dem Modell qSOFA Parameter hinzugefügt wurden, stieg die erklärte Variabilität um 24% bzw. 38% (adj. R² 0,106 gegenüber 0,131 für Antibiotika-Gabe und adj. R² 0,117 gegenüber 0,162 für Volumentherapie) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Modellgüte der multiplen linearen Regressionsmodelle

	Zeit bis Antibiotika-Gabe		Zeit bis Volumentherapie	
	Modell ohne qSOFA Parameter Modell 1	Modell mit qSOFA Parameter Modell 2	Modell ohne qSOFA Parameter Modell 3	Modell mit qSOFA Parameter Modell 4
Multipler Korrelationskoeffizient (R)	0,340	0,380	0,357	0,421
Multipler Determinationskoeffizient (R ²)	0,115	0,144	0,127	0,177
Adjustierter Korrelationskoeffizient (adj.-R ²)	0,106	0,131	0,117	0,162
Standardfehler des Schätzers	0,626	0,617	0,801	0,780
Akaikes Informationskriterium	-522,01	-534,77	0,90	0,86

Tabellarische Auflistung der Modellgüte der Modelle der multiplen linearen Regression, aufgeteilt nach Zeit bis Antibiotika-Gabe und Zeit bis Volumentherapie, sowie nach Modell ohne bzw. mit qSOFA Parameter. Es zeigt sich, dass bei der Hinzunahme der qSOFA Parameter in Modell 2 und Modell 4 für beide Regressionsmodelle eine Steigerung der Modellgüte vorliegt.

5. Diskussion

Die präklinische Verdachtsdiagnose Sepsis beruht auf der Interpretation mehrerer klinischer Symptome und Vitalparameter. Zur Früherkennung typischer Sepsis-Anzeichen kann der Rettungsdienst eine wichtige Rolle einnehmen und kann eine tragende Funktion in der frühzeitigen zielgerichteten Sepsistherapie ausüben.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine schnellere zielgerichtete Sepsistherapie, im Sinne einer Behandlung mit Antibiotika und einer initialen Volumentherapie, mit der präklinischen Bewertung von Sepsis Indikatoren und qSOFA Parametern einhergeht. Die Daten dieser Studie deuten darauf hin, dass es noch ein großes Potenzial gibt, dies umfänglicher auszuschöpfen.

Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Zeit bis zur Antibiotika-Gabe nach dem ersten medizinischen Kontakt. Diese Therapie gilt als wichtige Säulen der initialen Sepsistherapie (Obermaier et al., 2021, Levy et al., 2018, Evans et al., 2021, Brunkhorst et al., 2020).

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass die Zeit vom ersten medizinischen Kontakt bis zur Antibiotika-Gabe $238,1 \pm 195,2$ Minuten dauert. Nach Adjustierung nach dem Rettungsdienstpersonal zeigten die Daten der Studie, dass die Erhebung von Sepsis Indikatoren (Herzfrequenz, Verdacht einer Infektion) und qSOFA Parametern (Atemfrequenz und Bewusstsein) sehr stark mit einer schnelleren gezielten Sepsistherapie, nämlich der empirischen Antibiotika-Gabe, assoziiert waren. Die qSOFA Parameter, ergänzend zu den anderen Standarderhebungen, sind eindeutig von zusätzlichem Nutzen.

Die Vorteile der schnellen Versorgung liegen in dem besseren Outcome des Patienten (Kumar et al., 2006, Seymour et al., 2017b). Es ist Gegenstand der Fachdiskussion, wie schnell die Antibiotikatherapie begonnen werden soll: Nach der Veröffentlichung von Kumar et al. aus dem Jahr 2006, die bei Patienten mit septischem Schock zeigte, dass pro Stunde ohne kalkulierter Antibiotikatherapie die Mortalitätsrate um ca. 8% steigt (Kumar et al., 2006), wurden Begriffe wie die „golden hour of sepsis“ von Autoren wie Chaudhary et al. geschaffen (Chaudhary et al., 2014). In Anlehnung daran und aus pragmatischen Ansätzen, wurde die initiale Sepsistherapie in dem „Hour-1 bundle“ der „The Surviving Sepsis Campaign Bundle“ zusammengefasst (Levy et al., 2018, Casu et al., 2019).

Neuere Studien legen jedoch nahe, dass die verlängerte Zeit bis zur Antibiotika-Gabe nicht die Krankenhausmortalität erhöht (Tantarattanapong and Hemweij, 2021, Sanguanwit et al., 2022). Eine signifikante Senkung der Mortalität bei der Verabreichung von Antibiotika innerhalb von einer Stunde gegenüber innerhalb von drei Stunden nach Diagnosestellung

konnte in der Metanalyse von Sterling et al. nicht bestätigt werden (Sterling et al., 2015). Casu et al. fassen daher kritisch zusammen: „Die Überlegenheit einer Gabe von Antibiotika innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose der Sepsis ist also bisher nicht gezeigt und die „golden hour“ der Sepsistherapie auf keinen Fall so eindeutig belegt wie mancher Redner oder Autor uns glauben machen möchte.“ (Casu et al., 2019).

Der Surviving Sepsis Campaign Leitlinie aus dem Jahr 2021 geht hervor, dass die Antibiotika-Gabe innerhalb von drei Stunden nach der ersten Erkennung einer möglichen Sepsis verabreicht werden soll. Für Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Sepsis oder eines möglichen septischen Schocks wird empfohlen, Antibiotika sogar innerhalb einer Stunde zu verabreichen (Evans et al., 2021).

Ein sekundärer Endpunkt dieser Studie war die Zeit bis zur Volumentherapie nach dem ersten medizinischen Kontakt. Die hämodynamische Stabilisierung des Patienten gilt ebenfalls als wichtige Säulen der initialen Sepsistherapie (Obermaier et al., 2021, Levy et al., 2018, Evans et al., 2021, Brunkhorst et al., 2020).

Die Zeit bis zur Volumentherapie beläuft sich in dieser Studie auf $255,3 \pm 254,3$ Minuten. Eine Unterscheidung zwischen Sepsis und septischem Schock wird bei der Analyse der Zeiten nicht gemacht. Im multiplen linearen Regressionsmodell dieser Arbeit geht hervor, dass die qSOFA Parameter „systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg“ und „vermindertes Bewusstsein“ sehr stark mit einer schnelleren Volumentherapie assoziiert waren. Die qSOFA Parameter, ergänzend zu den anderen Standarderhebungen, sind deutlich von zusätzlichem Nutzen.

Dass eine frühzeitige und effektive Volumentherapie für die Stabilisierung der Sepsis-induzierten Gewebehypoperfusion bei Sepsis und septischem Schock wichtig ist, betonen die Autoren Evans et al. (Evans et al., 2021). Die empfohlene Menge liegt bei 30ml/kg KG kristalloider Lösung in drei Stunden (Rhodes et al., 2017, Evans et al., 2021). Es ist jedoch eine Empfehlung, die nicht durch prospektive Fall-Kontroll-Studien bestätigt wurde (Evans et al., 2021). Diese Empfehlung konnte jedoch von Kuttub et al. bekräftigt werden, da die Autoren zeigen konnten, dass eine fehlende Volumentherapie (30ml/kg KG kristalloider Lösung innerhalb von drei Stunden) mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit einhergeht (Kuttub et al., 2019).

Zusammenfassend deuten die Daten der vorliegenden Studie darauf hin, dass die frühzeitige Erkennung von Sepsis Indikatoren und die Erhebung der qSOFA Parameter durch den Rettungsdienst dazu beitragen könnten, eine initiale Sepsistherapie frühzeitig zu beginnen. Des Weiteren zeigen die bisherigen Erläuterungen zu dem primären Endpunkt Antibiotika-

Gabe und dem sekundären Endpunkt Volumentherapie, dass, ungeachtet der kontrovers geführten Diskussion um das Zeitmanagement der Sepsis, schnelles und konsequentes Handeln wichtig ist und der Rettungsdienst stets auf eine möglichst schnelle Therapie bedacht sein muss. Evans et al. sehen als „best practice“ „Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately.“ (Evans et al., 2021).

Ein weiterer sekundärer Endpunkt dieser Studie war die Mortalität im Krankenhaus. In dieser Studie lag die Krankenhausmortalität bei 10,8%.

In Bezug hierzu kann die Arbeit von Roest et al. betrachtet werden, in der gezeigt wird, dass die 28-Tage Mortalität bei den Patienten, bei denen die Sepsis präklinisch nicht dokumentiert wurde, höher liegt. Ein Nicht-Erkennen und Nicht-Dokumentieren der Sepsis geht mit einer signifikant höheren Mortalität einher (Roest et al., 2017). Ein direkter Vergleich zu der vorliegenden Promotionsarbeit kann nicht gezogen werden, da in dieser Studie nicht die 28-Tage Mortalität betrachtet wird, sondern die Mortalität innerhalb des Krankenhausaufenthaltes. Die Krankenhausmortalität ist in dieser Studie bei dem Vorliegen eines präklinischem Infektions- oder Sepsis-Verdachts geringer (8,3%) als bei dem Fehlen eines Infektions- oder Sepsis-Verdachts (12,2%), jedoch nicht signifikant ($p=0,115$). Wie wichtig es ist, die Diagnose Sepsis oder den Verdacht auf eine Infektion präklinisch zu stellen, wird in vielen Publikationen, aber auch in der vorliegenden Promotionsarbeit, sehr deutlich.

Der Studie weiter anschließende Ergebnisse

Zeitmanagement

Was das Zeitmanagement von gewissen Krankheitsbildern angeht, gibt es Analogien zu anderen Fachdisziplinen. In der Neurologie gibt es bei dem ischämischen Insult den Begriff „door-to-needle time“ (gemeint ist die Zeit von der Patientenankunft im Krankenhaus bis zu dem Beginn der Lyse-Therapie) und in der Kardiologie bei einem Myokardinfarkt mit Verschluss von einer oder mehreren Koronararterien mit ST-Hebung im Elektrokardiogramm (STEMI) den Begriff „door-to-balloon time“ (gemeint ist die Zeit von der Patientenankunft im Krankenhaus bis zur Eröffnung der Koronararterie mittels Ballons in der Herzkatheder-Intervention). So setzt sich der Begriff „door-to-antibiotic time“ (gemeint ist die Zeit von der Patientenankunft im Krankenhaus bis zur ersten Antibiotika-Gabe) weiter durch und wird sich möglicherweise in Zukunft vermehrt als Vergleichsgröße durchsetzen und als Qualitätsmerkmal in der Sepsistherapie etablieren (Peltan et al., 2019).

Darüber hinaus sollte der Blick über die Krankenhausversorgung hinweg bis in die präklinische Versorgung gerichtet werden und bei der Bewertung mit einbezogen werden. So haben Seymour et al. die Mortalitätsrate in Bezug zu der Zeit bis zur Antibiotika-Gabe von der Notaufnahme aber auch vom „first medical contact“ beurteilt (Seymour et al., 2017b).

Erhebung der Vitalparameter

Diese Studie zeigt auf, dass die präklinische Dokumentation von Vitalparameter mangelhaft ist. So wurden die drei Vitalparameter, die der qSOFA-Score umfasst, nur bei 113 Patienten (25,1%) im nicht-ärztlichen Rettungsdienst und bei 178 Patienten (70,9%) im ärztlichen Rettungsdienst dokumentiert. Im Vergleich der Sepsis Indikatoren zu den qSOFA Parametern, haben letztere eine zusätzliche Bedeutung bei der Verkürzung der Zeit bis zur initialen Sepsistherapie, umso wichtiger ist die Erhebung und Dokumentation dieser drei Vitalparameter.

Ein großes Defizit besteht bei der Dokumentation der Körpertemperatur (Erhebungsquote 34%) und der Atemfrequenz (Erhebungsquote 45%). Die Vitalparameter Herzfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Bewusstseinslage wurden jeweils in über 85% der Fälle dokumentiert. Bereits in vorherigen Publikationen wurde dieses Problem bei der Erfassung und Dokumentation der Vitalparameter festgestellt (Roest et al., 2017, Casu et al., 2018). Bei der Veröffentlichung von Roest et al. wird besonders der Mangel an Temperaturmessung oder deren Dokumentation aufgezeigt. Roest et al. legen insbesondere den Fokus auf die Temperatur, da das SIRS-Kriterium zur Erkennung der Sepsis in dem Patientenkollektiv herangezogen wird. Roest et al. kommen schließlich zum Ergebnis, dass durch das Wissen um die Sepsis, aber auch insbesondere das Erheben der Vitalparameter, die Sepsis häufiger entdeckt wird (Roest et al., 2017).

In der Ausarbeitung von Casu et al., die ebenfalls eine Unterscheidung der Erhebung der Vitalparameter zwischen ärztlichem und nicht-ärztlichem Rettungsdienst machen, waren besonders die Atemfrequenz und die Temperatur nur selten bei den Patienten erfasst oder dokumentiert worden (Casu et al., 2018). Dies zeigen auch die Daten, welche dieser Promotionsarbeit zu Grunde liegen, in ähnlichem Umfang bei der Temperatur, vor allem hinsichtlich der Erhebung im nicht-ärztlichen Rettungsdienst. In der Studie dieser Promotionsarbeit ist die Erhebungsquote der Temperatur in dem ärztlichen Rettungsdienst mit 50,0% dagegen doppelt so hoch als in den Daten von Casu et al. Beim Vergleich der Atemfrequenz zwischen der vorliegenden Promotionsarbeit mit den in den Daten von Casu

et al., ist in den Daten der Promotionsarbeit das Erheben der Atemfrequenz bei dem ärztlichen Rettungsdienst deutlich höher (74,2% vs. 16,1%) (Casu et al., 2018).

Bezugnehmend auf den Vitalparameter Temperatur gilt es dessen Stellenwert in der Sepsis-Diagnostik zu diskutieren. In den frühentwickelten SIRS-Kriterien hat die Temperatur einen hohen Stellenwert, da es eines der vier Kriterien darstellt (Bone et al., 1992).

Die Bedeutung der Körpertemperatur zur Diagnostik wird in der dritten internationalen Konsensdefinitionen für Sepsis und septischen Schock aus dem Jahr 2016 und den daraus herausgehenden SOFA- und auch qSOFA-Scores nicht erwähnt (Singer et al., 2016). Casu et al. erklärt es damit, dass die Temperatur ein Zeichen einer Infektion ist, aber kein Zeichen der Organfunktionsstörung (Casu et al., 2018). Das ist ein wesentlicher Interpretationsunterschied zwischen der SOFA und der SIRS-Definition. Ungeachtet der SOFA Parameter wird in der deutschen S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ eine Körpertemperatur abseits der Norm als wichtiger Parameter für eine Infektion angesehen: „Hyper- oder Hypothermie gehören zu den Kardinalsymptomen für das Vorliegen einer Infektion“ (Brunkhorst et al., 2020). Damit wird der Vitalparameter Körpertemperatur weiterhin als ein wichtiger Diagnostik-Baustein der Sepsis gesehen.

Der Einfluss, den die Körpertemperatur auf die Zeit bis zur initialen Sepsistherapie hat, ist unklar. Das Ergebnis dieser Studie zeigt nicht, dass bei dem Vorliegen einer abnormalen Körpertemperatur (<36°C oder >38°C) die Zeit bis zur Antibiotika-Gabe oder Volumentherapie signifikant verkürzt wird. Den Einfluss, den die Körpertemperatur auf die Infektions- oder Sepsis Diagnose hat, kann in der vorliegenden Studie nicht ausgewertet werden. Die Körpertemperatur wird jedoch von anderen Autoren als wichtiger Bestandteil der präklinischen Diagnostik gesehen (Casu et al., 2018, Roest et al., 2017, Obermaier et al., 2021).

Zusammenfassend lässt sich ein erheblicher Mangel an der Erhebung oder Dokumentation von Patienten-Vitalparametern feststellen, im nicht-ärztlichen Rettungsdienst noch deutlicher als im ärztlichen Rettungsdienst. Zudem kann hinzugefügt werden, dass zur initialen medizinischen Versorgung stets ein Status des Patienten erhoben werden sollte (Obermaier et al., 2021). Hier ist insbesondere bei dem nicht-ärztlichen Rettungsdienst dringender Handlungsbedarf. Die Bedeutung der Körpertemperatur für die Diagnostik der Sepsis und damit verbunden die weitere Versorgung, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Präklinisches Erkennen der Sepsis – Scores und Diagnose

Durch das Erheben von Vitalparametern allein wird noch keine Diagnose gestellt. Dies sollte als Basis der notfallmedizinischen Versorgung angesehen werden. Die erhobenen Vitalparameter sind wichtig um die vorhandenen Bewertungskriterien wie SIRS, qSOFA oder weitere Scores zur Identifikation der Sepsis anwenden zu können (Casu et al., 2018, Obermaier et al., 2021). Aus der Interpretation der Scores muss die Diagnose resultieren. Sepsis wird in der präklinischen Notfallmedizin immer noch nicht hinreichend diagnostiziert (Roest et al., 2017).

In dieser Studie wurde retrospektiv, anhand der dokumentierten Vitalparameter, der qSOFA-Score und die SIRS-Kriterien angewendet. Bei dem Patientenkollektiv hatten 14,8% einen qSOFA ≥ 2 Punkte und 37,3% einen SIRS ≥ 2 Punkte. Die Diagnose Sepsis wurde in dieser vorliegenden Studie bei 8,5% der Patienten präklinisch gestellt. Von den Patienten, bei denen präklinisch die Diagnose Sepsis gestellt wurde, hatten 40,0% einen qSOFA ≥ 2 Punkte. Lag präklinisch ein Infektionsverdacht vor (34,5% der Fälle), hatten 20,7% einen qSOFA ≥ 2 Punkte.

Es lässt sich aufgrund der deskriptiven Datenauswertung herleiten, dass der qSOFA-Score besser die Diagnose Sepsis abbildet als die vom Rettungsdienstpersonal gestellte Diagnose. Dem steht jedoch entgegen, dass wenn der Rettungsdienst die Diagnose gestellt hatte, der qSOFA-Score nur in 40% auf eine Sepsis hingewiesen hat. Eine genauere Analyse ist aufgrund des vorliegenden Studiendesigns nicht möglich. Die Ergebnisse werfen jedoch die Frage nach einem guten und passenden Score zur Diagnostik der Sepsis auf.

Der Vergleich von Studien anderer Autoren mit sehr ähnlichem Studiendesign (retrospektive Analyse von Patienten mit Sepsis in der Enddiagnose) zeigt, dass die Sepsis Diagnose sehr unterschiedlich oft vom Rettungsdienst gestellt wird. So lag in der Studie Wallgren et al. eine Häufigkeit von 12%, bei Roest et al. eine Häufigkeit von 58,1% und bei Sjösten et al. eine Häufigkeit von 36% vor (Wallgren et al., 2014, Roest et al., 2017, Sjösten et al., 2019). Die Varianz kann an den unterschiedlichen Studien, in den unterschiedlichen Arten des Rettungsdienstes und damit einhergehend dem unterschiedlich qualifizierten Personal und der unterschiedlichen Bedingungen liegen. Insgesamt wird jedoch deutlich, dass die Diagnose Sepsis im Rettungsdienst zu selten gestellt wird.

Seit Jahren sucht man nach einem guten Score zur Erkennung der Sepsis. Scores wie SIRS, qSOFA und SOFA stehen dabei besonders im Fokus der wissenschaftlichen Untersuchungen, wie die hohe Anzahl an Studien und Metastudien erkennen lässt.

Als 2016 in der dritten internationalen Konsensdefinition für Sepsis und septischer Schock (Sepsis-3) der SOFA und qSOFA vorgestellt wurden, wurden die SIRS-Kriterien aus dem Jahr 1992 als Diagnostik nicht mehr empfohlen. Um die Sepsis schon frühzeitig zu erkennen ist der qSOFA-Score das empfohlene Mittel der Wahl als „Bedside-Test“ (Singer et al., 2016).

Frühere retrospektive Kohortenstudien haben den Zusammenhang zwischen dem präklinischen qSOFA-Score und der Krankenhausmortalität gezeigt (Koyama et al., 2019, Shu et al., 2019). Die meisten Studien untersuchten jedoch den Wert des klinischen qSOFA, und nicht wie in dieser Promotionsarbeit den präklinischen qSOFA-Score, zur Vorhersage der Mortalität (Serafim et al., 2018, Fernando et al., 2018, Herwanto et al., 2019). Da der qSOFA ein sehr einfacher Score ist, ist seine diagnostische Genauigkeit begrenzt. Verschiedene Metaanalysen fanden eine geringe Sensitivität des qSOFA in Verbindung mit einer moderaten Spezifität bei Patienten mit Verdacht auf Sepsis auf der Intensivstation, Notaufnahme oder der Allgemeinstation heraus (Serafim et al., 2018, Fernando et al., 2018, Herwanto et al., 2019). Dies wiederum schränkt seine Anwendbarkeit als Screening-Tool ein.

In der Surviving Sepsis Campaign aus dem Jahr 2021 wird die Empfehlung gegen den qSOFA im Vergleich zu Scores wie SIRS, National Early Warning Score (NEW-Score) oder Modified Early Warning Score (MEW-Score) als alleiniges Screening-Mittel für Sepsis und septischen Schock gegeben (Evans et al., 2021). Begründet wird dies mit Ergebnissen aus diversen Studien, wie die von Fernando et al. In dieser systematischen Überprüfung und Metaanalyse wurden 38 Studien eingeschlossen (n = 385.333). Das Ergebnis zeigt, dass die SIRS-Kriterien in Bezug auf das Screening und die anschließende Therapie von Patienten mit Verdacht auf Infektion dem qSOFA überlegen, und auf die Einleitung einer geeigneten Behandlung wahrscheinlich überlegen sind. Die Sensitivität von qSOFA im Vergleich zu den SIRS-Kriterien war für die Vorhersage der Mortalität geringer. Die Verwendung dieses Tools für das Screening würde wahrscheinlich viele Fälle übersehen (Fernando et al., 2018). Es wurde darauf hingewiesen, dass eine Kombination aus qSOFA-Score und SIRS-Kriterien besser sein könnte (Serafim et al., 2018). Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass qSOFA in Bezug auf den Ablauf und Zeitpunkt einer gezielten Sepsistherapie von Vorteil sein könnte und zusätzlich zu einer klinischen Standardbewertung verwendet werden sollte. Die universelle Verfügbarkeit und einfache, zeitnahe Auswertung von Routinevitalparameter macht den qSOFA-Score für die präklinische Notfallmedizin attraktiv (Casu et al., 2018). Die Datenlage in der präklinischen Notfallmedizin ist jedoch noch sehr spärlich (Smyth et al., 2016, Lane et al., 2016, Lane et al., 2020). Die Diskussion über das schnelle Erkennen der Sepsis und die weitere

Entwicklung eines adäquaten Scores zur Diagnostik der Sepsis muss weiter fokussiert werden.

Ärztliche gegenüber nicht-ärztliche präklinische Versorgung

In der Untersuchung dieser Studie wird ein Unterschied zwischen ärztlichem und nicht-ärztlichem Rettungsdienst deutlich. Das Patientenkollektiv, welches vom ärztlichen Rettungsdienst versorgt wurde, hatte schwerere Erkrankungen. Ebenso wurden die Parameter des qSOFA und die gesamten Vitalparameter im ärztlichen Rettungsdienst häufiger erhoben. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass initial die therapeutischen Maßnahmen schneller begonnen werden, wenn der Patient vom ärztlichen Rettungsdienst in ein Krankenhaus gebracht wird. Der Outcome Parameter Krankenhausmortalität ist in dem Gruppenvergleich nicht signifikant unterschiedlich.

Die Besonderheit in Deutschland ist die Versorgung der Patienten im Rettungsdienst mit sowohl nicht-ärztlichem als auch ärztlichem Personal. Vorherige Studien haben bereits gezeigt, dass Patienten, die von dem Rettungsdienst in die Notaufnahme gebracht wurden, schneller eine Therapie bekamen als Patienten, die keine rettungsdienstliche Erstversorgung erhalten haben. Hierbei wurde nicht die Besetzung des Rettungsdienstes beachtet (Band et al., 2011, Studnek et al., 2012).

Peltan et al. haben in der Studie aus dem Jahr 2018 das untersuchte Patientenkollektiv, erhoben in einer amerikanischen Notaufnahme, in drei Gruppen eingeteilt. Es erfolgte die Einteilung in keine präklinische rettungsdienstliche Versorgung, niedrig qualifizierter Rettungsdienst (Basis Life Support) und höher qualifizierter Rettungsdienst (Advanced Life Support). Das Ergebnis ist eine signifikant schnellere Antibiotika-Gabe und Volumentherapie bei den Patienten, die von dem höher qualifizierten Rettungsdienst in die Notaufnahme gebracht wurden (Peltan et al., 2018).

Diese Dissertation zeigt bei Ausgleich der übrigen Faktoren, dass eine ärztliche gegenüber einer nicht-ärztlichen präklinischen Versorgung des Patienten einen signifikanten Effekt auf die Zeit bis zur initialen Sepsistherapie hat. Es lässt sich mutmaßen, dass die Patientenübergabe durch einen ärztlichen Rettungsdienst an das Krankenhauspersonal in der Notaufnahme eine höhere Priorität darstellt als bei nicht-ärztlich gelieferten Patienten. Es wurde in 68,9% der Fälle bei ärztlicher Einlieferung die Übergabe im Schockraum durchgeführt, bei nicht-ärztlichen Einlieferungen nur in 5,3% der Fälle ($p < 0,001$). Es kann gemutmaßt werden, dass durch die Expertise des Personals im Schockraum die Diagnose Sepsis schnell bestätigt oder – falls fehlend – gestellt wurde. Das Studiendesign lässt

jedoch keine Validierung dieser Vermutung zu, sondern kann nur aufzeigen, dass bei Übergabe im Schockraum die initiale Sepsistherapie schneller initiiert wurde.

Da aus der präklinisch gestellten Diagnose Sepsis eine beschleunigte Therapie resultiert, sollte das Bewusstsein für die Sepsis bei dem Rettungsdienst geschärft und der Wissensstand für das Krankheitsbild erweitert werden. Im Rettungsdienst kann nicht immer eine sichere Diagnose gestellt werden, jedoch zeigen die Daten der vorliegenden Dissertation, dass auch bereits der Verdacht einer Infektion die initiale Therapie am Patienten beschleunigt.

Ausblicke zur verbesserten präklinischen Sepsis-Versorgung

Laktat

Das behandelnde Personal in der Notaufnahme verfügt sehr schnell über einen Laktatwert. Im Rettungsdienst wäre eine Laktat-Messung wünschenswert (Obermaier et al., 2021). Eine Messung des Laktatwerts steht dem Rettungsdienst in dieser vorliegenden Promotionsarbeit nicht zur Verfügung. Das Laktat ist ein guter Marker für die Gewebperfektion und nimmt in der Diagnostik und Therapie eine zentrale Rolle ein (Kramer et al., 2020). In dieser Arbeit wird gezeigt, dass die Zeit bis zur Antibiotika-Gabe und Volumengabe bei einem Laktatwert ≥ 2 mmol/l in der Notaufnahme signifikant verkürzt ist. Besonders stark ist dies für die Zeit bis zur Volumengaben zu beobachten.

In der Ausarbeitung von Shetty et al. wurde der Laktatwert als zusätzliches Kriterium dem qSOFA hinzugefügt (LqSOFA). In der Studie konnte dieser modifizierte LqSOFA mehr Patienten mit einem schweren Outcome identifizieren. Dieser Effekt sollte jedoch in einer prospektiven Studie überprüft werden. (Shetty et al., 2017). Jouffroy et al. untersuchen in ihrer Studie den initialen Laktatwert bei Patienten mit septischem Schock bezüglich der Krankenhausdauer, Rate der Patienten auf Intensivstation und der 30-Tage-Mortalität. Es konnte ein Zusammenhang zwischen hohen Laktatwerten und vermehrter 30-Tage-Mortalität gezeigt werden. Sie sehen daher einen hohen Nutzen des präklinischen Laktatwerts zur Triage von Patienten (Jouffroy et al., 2020). Es ist daher zu diskutieren, ob bereits präklinisch eine Laktat-Bestimmung erfolgen sollte. Ein präklinisch erhobener Laktatwert mit auffälligem Ergebnis sollte als allgemeiner Behandlungsschritt, auch losgelöst von einem Infektions- oder Sepsis-Verdacht, die Volumentherapie beschleunigen und die Gewebperfektion beim Patienten verbessern (Kramer et al., 2020). Aus dem Ergebnis dieser Promotionsarbeit lässt sich, genauso wie Studnek et al. im Rahmen ihrer Untersuchung des Einflusses des Rettungsdienstes auf die Zeit bis zur Sepsistherapie,

schlussfolgern, dass der präklinische Laktatwert als zusätzlicher Wert zur besseren Identifizierung von Patienten mit Sepsis herangezogen werden kann (Studnek et al., 2012). Es sollte diesbezüglich eine weitere Untersuchung erfolgen, wie z. B. in einer Interventionsstudie.

Präklinische Antibiotika-Gabe

Die präklinische Antibiotika-Gabe im Rettungsdienst ist wissenschaftlich sehr kontrovers diskutiert (Casu et al., 2019, Walchok et al., 2017, Chaudhary et al., 2014, Yealy et al., 2021).

In einer randomisierten, unverblindeten, multizentrischen Studie von Alam et al. wurde durch speziell geschultes Rettungsdienstpersonal präklinisch Antibiotika bei Patienten mit Verdacht einer Sepsis verabreicht. Die präklinische Antibiotika-Gabe bewirkte keinen Unterschied in der Mortalität im Krankenhaus, nach 28 Tagen oder nach 90 Tagen (Alam et al., 2018). Dem gegenüber zeigen Peltan et al. in ihrer Publikation, dass jede zusätzliche Stunde Verzögerung der „door-to-antibiotic“ in der Notaufnahme mit einer um 10% erhöhten Wahrscheinlichkeit einer 1-Jahres-Mortalität verbunden war (Peltan et al., 2019). Weiterhin sind im Zusammenhang mit der präklinischen Antibiotika-Gabe die Struktur des Rettungsdienstes, die Dauer der präklinischen Versorgung, sowie die notwendige mikrobiologische Diagnostik vor der Antibiotika-Gabe und das Risiko von Resistenzen zu berücksichtigen (Casu et al., 2019).

Eine frühere Studie zeigte, dass die präklinische Versorgung die innerklinischen Prozesse von Patienten mit Verdacht auf Sepsis optimieren kann, indem die „Zeit bis zur Antibiotika-Gabe“ und die „Zeit bis zur intravenösen Volumentherapie“ in der Notaufnahme verkürzt wird (Band et al., 2011, Im et al., 2022). Die Daten dieser Promotionsarbeit legen nahe, dass die Zeit vom „first medical contact“ bis zur Antibiotika-Gabe verkürzt werden kann, wenn der Rettungsdienst den Verdacht auf Sepsis stellt und deutlich dokumentiert, den Patienten mit hoher Priorität behandelt und umgehend an einem geeigneten Ort (z. B. Schockraum) an das weiter behandelnde medizinische Personal übergibt. Ob die Notwendigkeit einer präklinischen Antibiotika-Gabe besteht, kann aus den Daten dieser Promotionsarbeit nicht beantwortet werden.

Es gilt in weiteren Studien zu klären, ob präklinische Antibiotika-Gabe die Versorgung und das Überleben der Patienten signifikant beeinflusst, oder ob eine klinische Antibiotika-Gabe nach optimierter präklinischer Diagnostik und Therapie für das gute Outcome der Patienten ausreichend ist.

Bewusstsein von Sepsis

Es ist von großer Bedeutung das Bewusstsein für Sepsis und das Verständnis von Sepsis bei allen Personen, die an der präklinischen Versorgung von Patienten mit Sepsis beteiligt sind, zu vermitteln. Insbesondere das Personal im Rettungsdienst muss in Aus- und Fortbildung in der Diagnostik und Therapie der Sepsis geschult werden (Seymour et al., 2012a, van der Wekken et al., 2016, Green et al., 2016, Park et al., 2017).

Die Daten dieser Studie zeigen, dass neben dem Infektionsverdacht und der üblichen Erhebung von Körpertemperatur und Herzfrequenz, die Erfassung der qSOFA Parameter einen Mehrwert in der präklinischen Notfallmedizin bringen. Es sollte daher das präklinische Sepsis-Screening systematisch, protokollbasiert und an einem klar umrissenen Arbeitsablauf gekoppelt sein. So sagen Lane et al., dass eine Strategie vorliegen muss, um Sepsis zu erkennen (Lane et al., 2016). In weiteren Untersuchungen von Lane et al. wurde nach einer durchgeführten Literaturrecherche über publizierte Sepsis-Scores 21 Screening-Strategien erhoben und diese weiter untersucht. Critical Illness Prediction-Score (CIP-Score), NEW-Score und qSOFA-Score hatten eine gute Vorhersagefähigkeit und die größte Bandbreite in der Wahrscheinlichkeit einer Sepsis Diagnose von ihren minimalen bis zu ihren maximalen Punktzahlen (Lane et al., 2020). Präklinische Systeme können die Integration dieser Screening-Strategien in die Behandlungsprotokolle des Rettungsdienstpersonals in Betracht ziehen, wobei eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Sepsis (d.h. eine höhere Punktzahl) verwendet wird, um einen schrittweisen Ansatz für eine Therapie während der präklinischen Versorgung zu entwickeln. Lane et al. setzen auf die Empfehlung, bereits vorhandene Sepsis-Scores in Protokolle des Rettungsdienstes aufzunehmen (Lane et al., 2020).

Da sich im Rettungsdienst auch das ABCDE Schema zu etablieren scheint (Obermaier et al., 2021), besteht die Möglichkeit, in diesen bestehenden Algorithmus die Sepsis-Diagnostik und -Therapie einzuarbeiten. Das ABCDE Schema ist ein Untersuchungs- und Behandlungsablauf nach Atemwege („Airway“), Atmung („Breathing“), Kreislauf („Circulation“), Bewusstsein („Disability“) und Exploration und Umgebungsbedingungen („Environment/Exposure“) (Obermaier et al., 2021). So könnte ohne einen explizit neuen, nur auf Sepsis abzielenden Algorithmus zu etablieren, ein vorhandenes und populäres Schema aufgerüstet werden.

Methodische Überlegungen und Limitationen

Der retrospektive Charakter dieser Studie ist eine allgemein anerkannte Einschränkung und eine potenzielle Quelle für statistische Verzerrung bei der Auswahl der Stichprobeneinheiten. Ein Screening auf Sepsis mittels qSOFA Parameter kann die Zeit bis zur Behandlung nur indirekt beeinflussen, indem es die Erkennungsrate von Sepsis erhöht und die Einstufung der Schwere der Sepsis im präklinischen Notfallsetting verbessert. Die vorliegende Analyse skizziert nur Zusammenhänge zwischen Variablen, aber keine Kausalität. Das multiple Regressionsmodell wurde für die „Art des Rettungsmittels“ (ärztliche oder nicht-ärztliche präklinische Versorgung) angepasst. Es wurde angenommen, dass dies die Verallgemeinerbarkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse stärken könnte. Die Daten wurden nur in einem Universitätsklinikum erhoben. Da Standards und infrastrukturelle Voraussetzungen regional unterschiedlich sind, können die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne kritische Betrachtung verallgemeinert oder auf andere Gesundheitssysteme oder Bevölkerungsgruppen übertragen werden. Die Studie geht ebenso nicht auf die individuellen Erfahrungen und Fähigkeiten des Rettungsdienstpersonals und des Personals in der ZNA ein.

In der Erhebung der Daten liegen mehrere Unschärfen. Der Zeitpunkt der Sepsis Diagnose kann nicht genau festgelegt werden. Die Zeiten der initialen Therapie wurden nachträglich aus der Dokumentation entnommen. Es liegt keine einheitliche und präzise Dokumentation vor. Ein prospektives Studiendesign mit einer standardisierten Dokumentation könnte die Unschärfen verbessern. Aus den Rettungsdienstprotokollen wurden retrospektiv die qSOFA-Scores und SIRS-Kriterien berechnet. Dadurch wurde jedoch der Rettungsdienst und das Krankenhauspersonal nicht im Vorfeld auf das Thema Sepsis durch das Studiensetting beeinflusst. Es wäre zu empfehlen, die Auswertung ähnlicher Daten auch prospektiv zu machen und im Vorfeld konkrete Schulungen zum Thema Sepsis dem Rettungsdienst- und Krankenhauspersonal zu geben.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Zur frühzeitigen Diagnosestellung der Sepsis ist der qSOFA-Score (quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) ein Bewertungssystem, welches im Rettungsdienst angewendet werden kann. Da eine frühzeitige Antibiotika-Gabe und intravenöse Volumentherapie die Prognose der Patienten verbessert, ist die Fragestellung dieser Promotionsarbeit, ob die präklinische Erhebung der qSOFA Parameter mit einer verkürzten "Zeit bis zur Antibiotika-Gabe" und einer verkürzten "Zeit bis zur Volumentherapie" im Vergleich zur Standardbewertung von Sepsis Indikatoren verbunden ist.

Methoden: Es handelt sich um eine unizentrische retrospektive Kohortenstudie. Es wurden Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) mit der Entlassungsdiagnose Sepsis, die zwischen dem 1. Juni 2014 und dem 30. Juni 2018 über die zentrale Notaufnahme aufgenommen wurden, eingeschlossen.

Es wurden zwei multiple lineare Regressionsmodell mit und ohne Berücksichtigung der qSOFA Parameter zu dem primären Endpunkt „Zeit bis Antibiotika-Gabe“ und zu dem sekundären Endpunkt „Zeit bis Volumentherapie“ erstellt.

Ergebnisse: Insgesamt werden 702 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt, dass Antibiotika-Gabe und intravenöse Volumentherapie bei Verdacht auf eine Infektion früher begonnen wurden. Ebenfalls, wenn die Patienten zusätzlich notärztlich versorgt wurden. Wenn die qSOFA Parameter den Modellen hinzugefügt wurden, beeinflusste eine Atemfrequenz von über 22/min und ein reduziertes Bewusstsein die frühzeitige Antibiotika-Gabe. Ein systolischer Blutdruck von ≤ 100 mmHg und ein reduziertes Bewusstsein waren unabhängige Prädiktoren für frühere intravenöse Volumentherapie. Wenn die qSOFA Parameter den Modellen hinzugefügt wurden, erhöhte sich die erklärte Variabilität des Modells um 24% bzw. 38% (korrigiertes R^2 0,106 gegenüber 0,131 für Antibiotika-Gabe und 0,117 gegenüber 0,162 für Volumentherapie).

Schlussfolgerung: Die präklinische Bewertung von Sepsis Indikatoren und qSOFA Parametern geht mit einer schnelleren zielgerichteten Sepsistherapie, im Sinne einer Behandlung mit Antibiotika und einer initialen Volumentherapie, einher. Es wird aufgrund der Daten deutlich, dass die Erhebung der Vitalparameter nur unzureichend erfolgt oder erfasst wird und dass es präklinisch noch ein großes Potenzial gibt, dies umfänglicher auszuschöpfen.

Abstract

Background: The qSOFA score (quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment) is designed for the early diagnosis of sepsis. It can be used in the emergency medical service. Early administration of antibiotics and intravenous volume therapy improves the prognosis of patients with sepsis. The research question of this doctoral thesis is: Is a prehospital survey of the qSOFA parameters associated with a shortened "time to antibiotic administration" and a shortened "time to volume therapy", compared to the standard assessment of sepsis indicators.

Methods: This is a unicentric retrospective cohort study. Patients from the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE) with confirmed sepsis, who were admitted to the emergency department between June 1, 2014 and June 30, 2018, were included.

Two multiple linear regression models with and without consideration of the qSOFA parameters were created for the primary endpoint "time to antibiotic administration" and for the secondary endpoint "time to volume therapy".

Results: In total 702 patients were included in the study. Multiple linear regression analysis shows that antibiotics and intravenous volume therapy were started earlier when infection was suspected. Also, if the patients were additionally treated by an emergency physician. Adding the qSOFA parameters to the models, a respiratory rate greater than 22/min and reduced consciousness affect early antibiotic administration. A systolic blood pressure of ≤ 100 mmHg and reduced consciousness were independent predictors of earlier intravenous volume therapy. Adding the qSOFA parameters to the models, the model's explained variability increased by 24% and 38%, respectively (corrected R^2 0.106 vs. 0.131 for antibiotics and 0.117 vs. 0.162 for volume therapy).

Conclusion: The preclinical assessment of sepsis indicators and qSOFA parameters is associated with faster targeted sepsis therapy (treatment with antibiotics and initial volume therapy). This data shows that the collection of vital parameters is only insufficiently recorded and that there is still enormous potential to exploit this more extensively preclinically.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
DAMPs	Danger-associated molecular patterns
DIC	disseminierte intravaskuläre Gerinnung
DIVI	Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V.
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
fmc	first medical contact
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
LqSOFA	Lactate-enhanced-qSOFA
MAP	mittleren arteriellen Blutdruck
NAW	Notarztwagen
NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
NEW-Score	National Early Warning Score
NO	Stickstoffmonoxid
NotSan	Notfallsanitäter
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns

PaO ₂	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PCT	Procalcitonin
PRR	Pattern recognition receptors
qSOFA	quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
RD	Rettungsdienst
RettAss	Rettungsassistent
RettSan	Rettungssanitäter
RNS	Ribonukleinsäure
RTH	Rettungshubschrauber
RTW	Rettungswagen
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SOFA	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TNF α	Tumornekrose Faktor Alpha
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
ZNA	Zentrale Notfallambulanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Wirtsantwort auf einen Erreger.....	12
Abbildung 2: Komplexe Mechanismen zur Gerinnungsaktivierung bei Sepsis.....	15
Abbildung 3: Zeitmanagement der Antibiotika-Gabe	23
Abbildung 4: Veranschaulichung der initialen Sepsistherapie nach der Surviving Sepsis Campaign (2019)	26
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Regressionsmodelle.....	38
Abbildung 6: Flussdiagramm: Einschluss der Patienten in die Studie	39
Abbildung 7: Erhebung von Vitalparametern.....	45
Abbildung 8: Grafische Darstellung der Zeit bis zur initialen Sepsistherapie	49
Abbildung 9: Grafische Darstellung des Ergebnisses der multiplen linearen Regressionsanalyse mit Endpunkt „Zeit bis Antibiotika-Gabe“	52
Abbildung 10: Grafische Darstellung des Ergebnisses der multiplen linearen Regressionsanalyse mit Endpunkt „Zeit bis Volumentherapie“	53

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SOFA-Score.....	8
Tabelle 2: qSOFA-Score.....	9
Tabelle 3: SIRS-Kriterien	10
Tabelle 4: Typische Infekt-Fokusse bei Sepsis	17
Tabelle 5: Notwendige Vitalparameter zur Anwendung von Sepsis-Scores	18
Tabelle 6: Übersicht der Infektionsparameter bezüglich des zeitlichen Verlaufes.....	22
Tabelle 7: Qualifikation der Besetzung der Rettungsmittel in den Bundesländern.....	28
Tabelle 8: Tabellarische Übersicht der Variablen	37
Tabelle 9: Eigenschaften der Studienkohorte - Soziodemografische Angaben und Rettungsdienst Daten	41
Tabelle 10: Eigenschaften der Studienkohorte - Vitalparameter.....	42
Tabelle 11: Eigenschaften der Studienkohorte - Enddiagnose und Endfokus	43
Tabelle 12: Erhebung von Vitalparametern	44
Tabelle 13: Übersicht präklinische Therapie	46
Tabelle 14: Sepsis Indikatoren.....	47
Tabelle 15: Die Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach Rettungsdienstpersonal	48
Tabelle 16: Die Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach präklinisch gestellter Sepsis Diagnose	50
Tabelle 17: Die Studienendpunkte und Outcome Parameter eingeteilt nach qSOFA-Score	51
Tabelle 18: Modellgüte der multiplen linearen Regressionsmodelle	54

7.4. Literaturverzeichnis

- ALAM, N., OSKAM, E., STASSEN, P. M., EXTER, P. V., VAN DE VEN, P. M., HAAK, H. R., HOLLEMAN, F., ZANTEN, A. V., LEEUWEN-NGUYEN, H. V., BON, V., DUINEVELD, B. A. M., NANNAN PANDAY, R. S., KRAMER, M. H. H. & NANAYAKKARA, P. W. B. 2018. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med*, 6, 40-50.
- ANGUS, D. C., LINDE-ZWIRBLE, W. T., LIDICKER, J., CLERMONT, G., CARCILLO, J. & PINSKY, M. R. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29, 1303-10.
- ANGUS, D. C. & VAN DER POLL, T. 2013. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369, 840-51.
- ASSICOT, M., GENDREL, D., CARSIN, H., RAYMOND, J., GUILBAUD, J. & BOHUON, C. 1993. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341, 515-8.
- AZUHATA, T., KINOSHITA, K., KAWANO, D., KOMATSU, T., SAKURAI, A., CHIBA, Y. & TANJHO, K. 2014. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care*, 18, R87.
- BAND, R. A., GAIESKI, D. F., HYLTON, J. H., SHOFER, F. S., GOYAL, M. & MEISEL, Z. F. 2011. Arriving by emergency medical services improves time to treatment endpoints for patients with severe sepsis or septic shock. *Acad Emerg Med*, 18, 934-40.
- BARBARA, P., GRAZIANO, C., CAPUTO, W., LITVAK, I., BATTINELLI, D. & HAHN, B. 2018. The quick sequential organ failure assessment (qSOFA) identifies septic patients in the out-of-hospital setting. *Am J Emerg Med*, 36, 1022-1026.
- BAUER, M., BRUNKHORST, F., WELTE, T., GERLACH, H. & REINHART, K. 2006. [Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy]. *Anaesthesist*, 55, 835-45.
- BAYERISCHES RETTUNGSDIENSTGESETZ (BAYRDG) VOM 22. JULI 2008. *Bayerisches Rettungsdienstgesetz (BayRDG) vom 22. Juli 2008* [Online]. Verfügbar: <https://www.gesetze-bayern.de/Content/Document/BayRDG>true> [abgerufen am 14.03.2023 14:35].
- BERNHARD, M., BEIN, B., BW, B., BOHN, A., FISCHER, M., GRÄSNER, J.-T., HINKELBEIN, J., KILL, C., LOTT, C., E, P., ROESSLER, M., SCHAUMBERG, A., WENZEL, V. & HOSSFELD, B. 2015. Handlungsempfehlung zur prähospitalen Notfallnarkose beim Erwachsenen. *Notfall & Rettungsmedizin*, 18, 395-412.
- BLOOS, F. & REINHART, K. 2014. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*, 5, 154-60.
- BONE, R. C. 1996. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*, 125, 680-7.
- BONE, R. C., BALK, R. A., CERRA, F. B., DELLINGER, R. P., FEIN, A. M., KNAUS, W. A., SCHEIN, R. M. & SIBBALD, W. J. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 101, 1644-55.
- BREMISCHES HILFELEISTUNGSGESETZ (BREMILFEG) VOM 21. JUNI 2016 *Bremisches Hilfeleistungsgesetz (BremHilfeg) vom 21. Juni 2016* [Online]. Verfügbar: https://www.transparenz.bremen.de/metainformationen/bremisches-hilfeleistungsgesetz-bremhilfeg-vom-21-juni-2016-184266?asl=bremen203_tpgesetz.c.55340.de&template=20_gp_ifg_meta_detail_d [abgerufen am 05.10.2022].
- BRUNKHORST, F. M. 2008. [Sepsismarker--what is useful?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133, 2512-5.

- BRUNKHORST, F. M. & SCHMITZ, R. P. H. 2014. Sepsis – Epidemiologie, Biomarker und mikrobiologische Diagnostik. *Der Klinikarzt*, 43, 284-288.
- BRUNKHORST, F. M., WEIGAND, M. A., PLETZ, M., GASTMEIER, P., LEMMEN, S. W., MEIER-HELLMANN, A., RAGALLER, M., WEYLAND, A., MARX, G., BUCHER, M., GERLACH, H., SALZBERGER, B., GRABEIN, B., WELTE, T., WERDAN, K., KLUGE, S., BONE, H. G., PUTENSEN, C., ROSSAINT, R., QUINTEL, M., SPIES, C., WEIß, B., JOHN, S., OPPERT, M., JÖRRES, A., BRENNER, T., ELKE, G., GRÜNDLING, M., MAYER, K., WEIMANN, A., FELBINGER, T. W. & AXER, H. 2020. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 115, 37-109.
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ. 2013. *Notfallsanitätergesetz vom 22. Mai 2013 (BGBl. I S. 1348)* [Online]. <https://www.gesetze-im-internet.de/notsang/NotSanG.pdf>. [abgerufen am 18.07.2022].
- CASSERLY, B., PHILLIPS, G. S., SCHORR, C., DELLINGER, R. P., TOWNSEND, S. R., OSBORN, T. M., REINHART, K., SELVAKUMAR, N. & LEVY, M. M. 2015. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion: Results From the Surviving Sepsis Campaign Database*. *Critical Care Medicine*, 43, 567-573.
- CASU, S., BLAU, J., SCHEMPF, B. & HÄSKE, D. 2018. If you don't take a temperature, you can't find a fever. *Notfall + Rettungsmedizin*.
- CASU, S. & HÄSKE, D. 2016. Severe sepsis and septic shock in pre-hospital emergency medicine: survey results of medical directors of emergency medical services concerning antibiotics, blood cultures and algorithms. *Intern Emerg Med*, 11, 571-6.
- CASU, S., HÄSKE, D., HERBSTREIT, F. & RATH, P. M. 2019. Management der Sepsis: Erstantibiose bereits im Rettungs- und Notarzteinsatz. *Notfall + Rettungsmedizin*, 22, 704-708.
- CHAUDHARY, T., HOHENSTEIN, C. & BAYER, O. 2014. [The golden hour of sepsis: initial therapy should start in the prehospital setting]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 109, 104-8.
- CINEL, I. & DELLINGER, R. P. 2007. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*, 20, 345-52.
- DANKERT, A., KRAXNER, J., BREITFELD, P., BOPP, C., ISSLEIB, M., DOEHN, C., BATHE, J., KRAUSE, L., ZÖLLNER, C. & PETZOLDT, M. 2022. Is Prehospital Assessment of qSOFA Parameters Associated with Earlier Targeted Sepsis Therapy? A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 3501.
- DE BACKER, D., RICOTTILLI, F. & OSPINA-TASCÓN, G. A. 2021. Septic shock: a microcirculation disease. *Curr Opin Anaesthesiol*, 34, 85-91.
- DELABRANCHE, X., HELMS, J. & MEZIANI, F. 2017. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*, 7, 117.
- EHLER, J., BUSJAHN, C. & SCHÜRHOLOZ, T. 2022. [Which biomarkers for diagnosis and guidance of anti-infection treatment in sepsis?]. *Anaesthesist*, 71, 3-11.
- EICHBERGER, J., RESCH, E. & RESCH, B. 2022. Diagnosis of Neonatal Sepsis: The Role of Inflammatory Markers. *Front Pediatr*, 10, 840288.
- EVANS, L., RHODES, A., ALHAZZANI, W., ANTONELLI, M., COOPERSMITH, C. M., FRENCH, C., MACHADO, F. R., MCINTYRE, L., OSTERMANN, M., PRESCOTT, H. C., SCHORR, C., SIMPSON, S., WIERSINGA, W. J., ALSHAMSI, F., ANGUS, D. C., ARABI, Y., AZEVEDO, L., BEALE, R., BEILMAN, G., BELLEY-COTE, E., BURRY, L., CECCONI, M., CENTOFANTI, J., COZ YATACO, A., DE WAELE, J., DELLINGER, R. P., DOI, K., DU, B., ESTENSSORO, E., FERRER, R., GOMERSALL, C., HODGSON, C., MØLLER, M. H., IWASHYNA, T., JACOB, S., KLEINPELL, R., KLOMPAS, M., KOH, Y., KUMAR, A., KWIZERA, A., LOBO, S., MASUR, H., MCGLOUGHLIN, S., MEHTA, S., MEHTA, Y., MER, M., NUNNALLY, M., OCZKOWSKI, S., OSBORN, T., PAPATHANASSOGLU, E., PERNER, A., PUSKARICH, M., ROBERTS, J., SCHWEICKERT, W., SECKEL, M., SEVRANSKY, J., SPRUNG, C. L., WELTE, T., ZIMMERMAN, J. & LEVY, M. 2021. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 47, 1181-1247.

- FENG, M., SUN, T., ZHAO, Y. & ZHANG, H. 2016. Detection of Serum Interleukin-6/10/18 Levels in Sepsis and Its Clinical Significance. *J Clin Lab Anal*, 30, 1037-1043.
- FERNANDO, S. M., TRAN, A., TALJAARD, M., CHENG, W., ROCHWERG, B., SEELY, A. J. E. & PERRY, J. J. 2018. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 168, 266-275.
- FISCHER, M., KAMP, J., GARCIA-CASTRILLO RIESGO, L., ROBERTSON-STEEL, I., OVERTON, J., ZIEMANN, A. & KRAFFT, T. 2011. Comparing emergency medical service systems--a project of the European Emergency Data (EED) Project. *Resuscitation*, 82, 285-93.
- FLEISCHMANN, C., SCHERAG, A., ADHIKARI, N. K., HARTOG, C. S., TSAGANOS, T., SCHLATTMANN, P., ANGUS, D. C. & REINHART, K. 2016a. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*, 193, 259-72.
- FLEISCHMANN, C., THOMAS-RUEDDEL, D. O., HARTMANN, M., HARTOG, C. S., WELTE, T., HEUBLEIN, S., DENNLER, U. & REINHART, K. 2016b. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 159-66.
- FONT, M. D., THYAGARAJAN, B. & KHANNA, A. K. 2020. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*, 104, 573-585.
- GESETZ ÜBER DEN RETTUNGSDIENST (RETTUNGSDIENSTGESETZ - RDG) IN DER FASSUNG VOM 8. FEBRUAR 2010. *Gesetz über den Rettungsdienst Baden-Württemberg in der Fassung vom 8. Februar 2010*, [Online]. Verfügbar: <https://www.landesrecht-bw.de/jportal/?quelle=jlink&docid=jlr-RettDGBW2010V2P9&psml=bsbawueprod.psml&max=true> [abgerufen am 14.03.2023 14:30].
- GESETZ ÜBER DEN RETTUNGSDIENST FÜR DAS LAND BERLIN (RETTUNGSDIENSTGESETZ - RDG) VOM 8. JULI 1993. *Gesetz über den Rettungsdienst für das Land Berlin (Rettungsdienstgesetz - RDG) vom 8. Juli 1993* [Online]. Verfügbar: <https://gesetze.berlin.de/bsbe/document/jlr-RettDGBEV5P4> [abgerufen am 14.03.2023 14:36].
- GESETZ ÜBER DEN RETTUNGSDIENST SOWIE DIE NOTFALLRETTUNG UND DEN KRANKENTRANSPORT DURCH UNTERNEHMER (RETTUNGSGESETZ NRW - RETTG NRW) STAND VOM 1.10.2022. *Gesetz über den Rettungsdienst sowie die Notfallrettung und den Krankentransport durch Unternehmer (Rettungsgesetz NRW - RettG NRW) Stand vom 1.10.2022* [Online]. Verfügbar: https://recht.nrw.de/lmi/owa/br_bes_text?sg=0&menu=0&bes_id=4300&aufgehoben=N&anw_nr=2 [abgerufen am 14.03.2023 15:00].
- GHOSH, S., LATIMER, R. D., GRAY, B. M., HARWOOD, R. J. & ODURO, A. 1993. Endotoxin-induced organ injury. *Crit Care Med*, 21, S19-24.
- GREEN, R. S., TRAVERS, A. H., CAIN, E., CAMPBELL, S. G., JENSEN, J. L., PETRIE, D. A., ERDOGAN, M., PATRICK, G. & PATRICK, W. 2016. Paramedic Recognition of Sepsis in the Prehospital Setting: A Prospective Observational Study. *Emerg Med Int*, 2016, 6717261.
- GRETENKORT, P., BENEKER, J., DÖRGES, V., FISCHER, L., KANN, D. & SEFRIN, P. 2016. Strukturänderungen in der präklinischen Notfallmedizin - Standortbestimmung 2016. *Der Notarzt*, 32, 264-270.
- GRIES, A., BERNHARD, M., HELM, M., BROKMANN, J. & GRASNER, J. T. 2017. [Future of emergency medicine in Germany 2.0]. *Anaesthesist*, 66, 307-317.
- GRIES, A., SEEKAMP, A., WELTE, T., WYGOLD, T., MEIXENSBERGER, J., DEUSCHL, G., GALANSKI, M. & SYBRECHT, G. W. 2010. Notfallbehandlung: Zentral und interdisziplinär. *Dtsch Arztebl International*, 107, 268-.

- HAMBURGISCHES RETTUNGSDIENSTGESETZ (HMBRDG) VOM 30. OKTOBER 2019. *Hamburgisches Rettungsdienstgesetz (HmbrDG) Vom 30. Oktober 2019* [Online]. Verfügbar: <https://www.landesrecht-hamburg.de/bsha/document/jlr-RettDGHA2019pELS> [abgerufen am 14.03.2023 15:02].
- HERWANTO, V., SHETTY, A., NALOS, M., CHAKRABORTY, M., MCLEAN, A., ESLICK, G. D. & TANG, B. 2019. Accuracy of Quick Sequential Organ Failure Assessment Score to Predict Sepsis Mortality in 121 Studies Including 1,716,017 Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor*, 1, e0043.
- HOTCHKISS, R. S. & KARL, I. E. 2003. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 348, 138-50.
- HÜBEL, K. 2018. Referenz Hämatologie. In: KREUZER, K.-A. (ed.) 1. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- IACOBONE, E., BAILLY-SALIN, J., POLITO, A., FRIEDMAN, D., STEVENS, R. D. & SHARSHAR, T. 2009. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*, 37, S331-6.
- IBA, T., CONNORS, J. M., NAGAOKA, I. & LEVY, J. H. 2021. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *Int J Hematol*, 113, 24-33.
- IBA, T., LEVI, M. & LEVY, J. H. 2020. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*, 46, 89-95.
- IM, Y., KANG, D., KO, R. E., LEE, Y. J., LIM, S. Y., PARK, S., NA, S. J., CHUNG, C. R., PARK, M. H., OH, D. K., LIM, C. M. & SUH, G. Y. 2022. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care*, 26, 19.
- JANSEN, T. C., VAN BOMMEL, J., SCHOONDERBEEK, F. J., SLEESWIJK VISSER, S. J., VAN DER KLOOSTER, J. M., LIMA, A. P., WILLEMSSEN, S. P. & BAKKER, J. 2010. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 182, 752-61.
- JIMENEZ, M. F. & MARSHALL, J. C. 2001. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*, 27 Suppl 1, S49-62.
- JONES, A. E., SHAPIRO, N. I., TRZECIAK, S., ARNOLD, R. C., CLAREMONT, H. A. & KLINE, J. A. 2010. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *Jama*, 303, 739-46.
- JOUFFROY, R., LÉGUILLIER, T., GILBERT, B., TOURTIER, J. P., BLOCH-LAINE, E., ECOLLAN, P., BOUNES, V., BOULARAN, J., GUEYE-NGALGOU, P., NIVET-ANTOINE, V., BEAUDEUX, J. L. & VIVIEN, B. 2020. Prehospital lactate clearance is associated with reduced mortality in patients with septic shock. *Am J Emerg Med*.
- KOYAMA, S., YAMAGUCHI, Y., GIBO, K., NAKAYAMA, I. & UEDA, S. 2019. Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study. *PLoS One*, 14, e0216560.
- KRAMER, A., AL AGHA, S., BÖHM, L., MICHAEL, M., SCHULZE-BOSSE, K. & BERNHARD, M. 2020. Lactat in der Notfallmedizin. *Der Anaesthetist*, 69, 826-834.
- KUMAR, A. 2016. Systematic Bias in Meta-Analyses of Time to Antimicrobial in Sepsis Studies. *Crit Care Med*, 44, e234-5.
- KUMAR, A., ROBERTS, D., WOOD, K. E., LIGHT, B., PARRILLO, J. E., SHARMA, S., SUPPES, R., FEINSTEIN, D., ZANOTTI, S., TAIBERG, L., GURKA, D., KUMAR, A. & CHEANG, M. 2006. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34, 1589-96.
- KUTTAB, H. I., LYKINS, J. D., HUGHES, M. D., WROBLEWSKI, K., KEAST, E. P., KUKOYI, O., KOPEC, J. A., HALL, S. & WARD, M. A. 2019. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*, 47, 1582-1590.
- LANDESGESETZ ÜBER DEN RETTUNGSDIENST SOWIE DEN NOTFALL- UND KRANKENTRANSPORT (RETTUNGSDIENSTGESETZ - RETTDG -) IN DER FASSUNG VOM 22. APRIL 1991.

- Landesgesetz über den Rettungsdienst sowie den Notfall- und Krankentransport (Rettungsdienstgesetz - RettDG -) in der Fassung vom 22. April 1991* [Online]. Verfügbar: <https://landesrecht.rlp.de/bsrp/document/jlr-RettDGRPrahten> [abgerufen am 14.03.2023 14:46].
- LANDESRETTUNGSDIENSTPLAN (LRDP) FÜR DEN FREISTAAT THÜRINGEN STAND: 01.07.2019. 2019. *Landesrettungsdienstplan (LRDP) für den Freistaat Thüringen Stand: 01.07.2019* [Online]. Verfügbar: https://www.skverlag.de/fileadmin/files_content/Gesetze_und_Verordnungen/Thueringe_n_Landesrettungsdienstplan.pdf [abgerufen am 28.08.2023 09:45].
- LANE, D., ICHELSON, R. I., DRENNAN, I. R. & SCALES, D. C. 2016. Prehospital management and identification of sepsis by emergency medical services: a systematic review. *Emerg Med J*, 33, 408-13.
- LANE, D. J., WUNSCH, H., SASKIN, R., CHESKES, S., LIN, S., MORRISON, L. J. & SCALES, D. C. 2020. Screening strategies to identify sepsis in the prehospital setting: a validation study. *Cmaj*, 192, E230-e239.
- LEVY, B. 2006. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*, 12, 315-21.
- LEVY, M. M., DELLINGER, R. P., TOWNSEND, S. R., LINDE-ZWIRBLE, W. T., MARSHALL, J. C., BION, J., SCHORR, C., ARTIGAS, A., RAMSAY, G., BEALE, R., PARKER, M. M., GERLACH, H., REINHART, K., SILVA, E., HARVEY, M., REGAN, S. & ANGUS, D. C. 2010. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*, 38, 367-74.
- LEVY, M. M., EVANS, L. E. & RHODES, A. 2018. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*, 44, 925-928.
- LEVY, M. M., FINK, M. P., MARSHALL, J. C., ABRAHAM, E., ANGUS, D., COOK, D., COHEN, J., OPAL, S. M., VINCENT, J. L. & RAMSAY, G. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29, 530-8.
- LICHTENSTERN, C., BRENNER, T., BARDENHEUER, H. J. & WEIGAND, M. A. 2012. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis*, 25, 328-36.
- LONG, B. & KOYFMAN, A. 2017. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Sepsis Mimics. *J Emerg Med*, 52, 34-42.
- LONG, B., KOYFMAN, A., MODISETT, K. L. & WOODS, C. J. 2017. Practical Considerations in Sepsis Resuscitation. *J Emerg Med*, 52, 472-483.
- LORENTE, L., MARTÍN, M. M., PÉREZ-CEJAS, A., BARRIOS, Y., SOLÉ-VIOLÁN, J., FERRERES, J., LABARTA, L., DÍAZ, C. & JIMÉNEZ, A. 2016. Association between Interleukin-6 Promoter Polymorphism (-174 G/C), Serum Interleukin-6 Levels and Mortality in Severe Septic Patients. *Int J Mol Sci*, 17.
- LUCE, J. M. 1987. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest*, 91, 883-8.
- MARKANDAY, A. 2015. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis*, 2, ofv098.
- MARTHUR-ROUSE, F. 2001. Critical care outreach services and early warning scoring systems: a review of the literature. *J Adv Nurs*, 36, 696-704.
- MORRIS, E., MCCARTNEY, D., LASSERSON, D., VAN DEN BRUEL, A., FISHER, R. & HAYWARD, G. 2017. Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract*, 67, e859-e870.
- MÜLLER, B., WHITE, J. C., NYLÉN, E. S., SNIDER, R. H., BECKER, K. L. & HABENER, J. F. 2001. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 396-404.
- NEVIERE, R., MATHIEU, D., CHAGNON, J. L., LEBLEU, N., MILLIEN, J. P. & WATTEL, F. 1996. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, 191-5.

- NIEDERSÄCHSISCHES RETTUNGSDIENSTGESETZ (NRETTDG) IN DER FASSUNG VOM 2. OKTOBER 2007. *Niedersächsisches Rettungsdienstgesetz (NRettdG) in der Fassung vom 2. Oktober 2007* [Online]. Verfügbar: https://www.nds-voris.de/jportal/portal/t/zaq/page/bsvorisprod.psml;jsessionid=F5BDCA1F4A1472083CE32DA0382BF4D3.jp24?pid=Dokumentanzeige&showdoccase=1&js_peid=Trefferliste&documentnumber=1&numberofresults=1&fromdoctodoc=yes&doc.id=jlr-RettDGND2007V2IVZ&doc.part=X&doc.price=0.0#focuspoint [abgerufen am 14.03.2023 14:48].
- NIERHAUS, A., KLATTE, S., LINSSEN, J., EISMANN, N. M., WICHMANN, D., HEDKE, J., BRAUNE, S. A. & KLUGE, S. 2013. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis--a prospective, observational study. *BMC Immunol*, 14, 8.
- OBERMAIER, M., WEIGAND, M. A., POPP, E. & UHLE, F. 2021. Sepsis in der prähospitalen Notfallmedizin. *Notfall + Rettungsmedizin*.
- PARK, J., HWANG, S. Y., SHIN, T. G., JO, I. J., YOON, H., LEE, T. R., CHA, W. C. & SIM, M. S. 2017. Emergency medical service personnel need to improve knowledge and attitude regarding prehospital sepsis care. *Clin Exp Emerg Med*, 4, 48-55.
- PELTAN, I. D., BROWN, S. M., BLEDSOE, J. R., SORENSEN, J., SAMORE, M. H., ALLEN, T. L. & HOUGH, C. L. 2019. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest*, 155, 938-946.
- PELTAN, I. D., MITCHELL, K. H., RUDD, K. E., MANN, B. A., CARLBOM, D. J., REA, T. D., BUTLER, A. M., HOUGH, C. L. & BROWN, S. M. 2018. Prehospital Care and Emergency Department Door-to-Antibiotic Time in Sepsis. *Ann Am Thorac Soc*, 15, 1443-1450.
- PFÜTSCH, P. 2020a. Das Notfallsanitättergesetz. In: PFÜTSCH, P. (ed.) *Notfallsanitätter als neuer Beruf im Rettungsdienst: Ein Überblick über Entwicklungen und Tendenzen*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- PFÜTSCH, P. 2020b. Einsetzen der Professionalisierung. In: PFÜTSCH, P. (ed.) *Notfallsanitätter als neuer Beruf im Rettungsdienst: Ein Überblick über Entwicklungen und Tendenzen*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- PRICE, S., ANNING, P. B., MITCHELL, J. A. & EVANS, T. W. 1999. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J*, 20, 715-24.
- PRUITT, J. H., COPELAND, E. M., 3RD & MOLDAWER, L. L. 1995. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock*, 3, 235-51.
- RAITH, E. P., UDY, A. A., BAILEY, M., MCGLOUGHLIN, S., MACISAAC, C., BELLOMO, R. & PILCHER, D. V. 2017. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *Jama*, 317, 290-300.
- REIFFERSCHIED, F., HARDING, U., DÖRGES, V., KNACKE, P. & WIRTZ, S. 2010. Einführung der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin – Haben wir bundeseinheitliche Voraussetzungen? *Anästh Intensivmed* 51:82–89.
- RETTUNGSDIENSTGESETZ DES LANDES SACHSEN-ANHALT (RETTDG LSA) VOM 18. DEZEMBER 2012. *Rettungsdienstgesetz des Landes Sachsen-Anhalt (RettdG LSA) Vom 18. Dezember 2012* [Online]. Verfügbar: <https://www.landesrecht.sachsen-anhalt.de/bsst/document/jlr-RettDGST2013V2P11> [abgerufen am 14.03.2023 15:05].
- RETTUNGSDIENSTGESETZ MECKLENBURG-VORPOMMERN (RDG M-V) VOM 9. FEBRUAR 2015. *Rettungsdienstgesetz Mecklenburg-Vorpommern (RDG M-V) vom 9. Februar 2015* [Online]. Verfügbar: <https://www.landesrecht-mv.de/bsmv/document/jlr-RettDGMV2015rahmen> [abgerufen am 14.03.2023 14:59].
- RETTUNGSDIENSTPLAN 2022 BADEN-WÜRTTEMBERG. 2022. *Rettungsdienstplan 2022 Baden-Württemberg* [Online]. Verfügbar: <https://www.baden->

wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-
im/intern/dateien/pdf/20220901_Rettungsdienstplan_2022.pdf [abgerufen am
14.03.2023 14:33].

- RHODES, A., EVANS, L. E., ALHAZZANI, W., LEVY, M. M., ANTONELLI, M., FERRER, R., KUMAR, A., SEVRANSKY, J. E., SPRUNG, C. L., NUNNALLY, M. E., ROCHWERG, B., RUBENFELD, G. D., ANGUS, D. C., ANNANE, D., BEALE, R. J., BELLINGHAN, G. J., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C., DE BACKER, D. P., FRENCH, C. J., FUJISHIMA, S., GERLACH, H., HIDALGO, J. L., HOLLENBERG, S. M., JONES, A. E., KARNAD, D. R., KLEINPELL, R. M., KOH, Y., LISBOA, T. C., MACHADO, F. R., MARINI, J. J., MARSHALL, J. C., MAZUSKI, J. E., MCINTYRE, L. A., MCLEAN, A. S., MEHTA, S., MORENO, R. P., MYBURGH, J., NAVALESI, P., NISHIDA, O., OSBORN, T. M., PERNER, A., PLUNKETT, C. M., RANIERI, M., SCHORR, C. A., SECKEL, M. A., SEYMOUR, C. W., SHIEH, L., SHUKRI, K. A., SIMPSON, S. Q., SINGER, M., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S. R., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L., WIERSINGA, W. J., ZIMMERMAN, J. L. & DELLINGER, R. P. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43, 304-377.
- RILEY, R. D., ENSOR, J., SNELL, K. I. E., HARRELL, F. E., MARTIN, G. P., REITSMA, J. B., MOONS, K. G. M., COLLINS, G. & VAN SMEDEN, M. 2020. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*, 368, m441.
- ROEST, A. A., STOFFERS, J., PIJPERS, E., JANSEN, J. & STASSEN, P. M. 2017. Ambulance patients with nondocumented sepsis have a high mortality risk: a retrospective study. *Eur J Emerg Med*, 24, 36-43.
- SAARLÄNDISCHES RETTUNGSDIENSTGESETZ VOM 11. NOVEMBER 2020. *Saarländisches Rettungsdienstgesetz vom 11. November 2020* [Online]. Verfügbar: https://recht.saarland.de/jportal/recherche3doc/RettdG_SL_2020.pdf?json=%7B%22format%22%3A%22pdf%22%2C%22params%22%3A%7B%22fixedPart%22%3A%22true%22%7D%2C%22docPart%22%3A%22X%22%2C%22docId%22%3A%22jlr-RettDGSL2020rahmen%22%2C%22portalId%22%3A%22bssl%22%7D&_=%2FRettdG_SL_2020.pdf [abgerufen am 14.03.2023 14:54].
- SÄCHSISCHE LANDESRETTUNGSDIENSTPLANVERORDNUNG VOM 5. DEZEMBER 2006 (SÄCHSGVBL. S. 532). *Sächsische Landesrettungsdienstplanverordnung vom 5. Dezember 2006 (SächsGVBl. S. 532)* [Online]. Verfügbar: <https://www.revosax.sachsen.de/vorschrift/5617-Saechsische-Landesrettungsdienstplanverordnung#p7> [abgerufen am 14.03.2023 14:58].
- SANGUANWIT, P., MONTHONN, C., PRACHANUKOOL, T. & SUTTAPANIT, K. 2022. Effect of appropriate dose, spectrum, and timing of antibiotics on 28-day mortality in patients with sepsis in the emergency department. *Int J Emerg Med*, 15, 13.
- SCHLESWIG-HOLSTEINISCHES RETTUNGSDIENSTGESETZ (SHRDG) VOM 28. MÄRZ 2017. *Schleswig-Holsteinisches Rettungsdienstgesetz (SHRDG) vom 28. März 2017*, [Online]. Verfügbar: <https://www.gesetze-rechtsprechung.sh.juris.de/jportal/?quelle=jlink&query=RettdG+SH+%C2%A7+15&psml=bssshoprod.psml&max=true> [abgerufen am 14.03.2023 14:56].
- SEFRIN, P. 2013. Nichtärztliches Personal. In: SCHOLZ, J., SEFRIN, P., BÖTTIGER, B. W., DÖRGES, V. & WENZEL, V. (eds.) *Notfallmedizin*. 3. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- SEFRIN, P. & STRATMANN, D. 2013. Ärztliches Personal. In: SCHOLZ, J., SEFRIN, P., BÖTTIGER, B. W., DÖRGES, V. & WENZEL, V. (eds.) *Notfallmedizin*. 3. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag KG.
- SERAFIM, R., GOMES, J. A., SALLUH, J. & PÓVOA, P. 2018. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*, 153, 646-655.

- SEYMOUR, C. W., CARLBOM, D., ENGELBERG, R. A., LARSEN, J., BULGER, E. M., COPASS, M. K. & REA, T. D. 2012a. Understanding of sepsis among emergency medical services: a survey study. *J Emerg Med*, 42, 666-77.
- SEYMOUR, C. W., GESTEN, F., PRESCOTT, H. C., FRIEDRICH, M. E., IWASHYNA, T. J., PHILLIPS, G. S., LEMESHOW, S., OSBORN, T., TERRY, K. M. & LEVY, M. M. 2017a. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*, 376, 2235-2244.
- SEYMOUR, C. W., KAHN, J. M., MARTIN-GILL, C., CALLAWAY, C. W., YEALY, D. M., SCALES, D. & ANGUS, D. C. 2017b. Delays From First Medical Contact to Antibiotic Administration for Sepsis. *Crit Care Med*, 45, 759-765.
- SEYMOUR, C. W., LIU, V. X., IWASHYNA, T. J., BRUNKHORST, F. M., REA, T. D., SCHERAG, A., RUBENFELD, G., KAHN, J. M., SHANKAR-HARI, M., SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., ESCOBAR, G. J. & ANGUS, D. C. 2016. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 762-74.
- SEYMOUR, C. W., REA, T. D., KAHN, J. M., WALKEY, A. J., YEALY, D. M. & ANGUS, D. C. 2012b. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*, 186, 1264-71.
- SHANKAR-HARI, M., PHILLIPS, G. S., LEVY, M. L., SEYMOUR, C. W., LIU, V. X., DEUTSCHMAN, C. S., ANGUS, D. C., RUBENFELD, G. D., SINGER, M. & SEPSIS DEFINITIONS TASK, F. 2016. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 775-87.
- SHARSHAR, T., GRAY, F., LORIN DE LA GRANDMAISON, G., HOPKINSON, N. S., ROSS, E., DORANDEU, A., ORLIKOWSKI, D., RAPHAEL, J. C., GAJDOS, P. & ANNANE, D. 2003. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet*, 362, 1799-805.
- SHETTY, A., MACDONALD, S. P., WILLIAMS, J. M., VAN BOCKXMEER, J., DE GROOT, B., ESTEVE CUEVAS, L. M., ANSEMS, A., GREEN, M., THOMPSON, K., LANDER, H., GREENSLADE, J., FINFER, S. & IREDELL, J. 2017. Lactate \geq 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emerg Med Australas*, 29, 626-634.
- SHU, E., IVES TALLMAN, C., FRYE, W., BOYAJIAN, J. G., FARSHIDPOUR, L., YOUNG, M. & CAMPAGNE, D. 2019. Pre-hospital qSOFA as a predictor of sepsis and mortality. *Am J Emerg Med*, 37, 1273-1278.
- SIEGLER, B. H., WEITERER, S., LICHTENSTERN, C., STUMPP, D., BRENNER, T., HOFER, S., WEIGAND, M. A. & UHLE, F. 2014. Einsatz von Biomarkern in der Sepsis. *Der Anaesthetist*, 63, 678-690.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-10.
- SJÖSTEN, O., NILSSON, J., HERLITZ, J., AXELSSON, C., JIMÉNEZ-HERRERA, M. & ANDERSSON HAGIWARA, M. 2019. The prehospital assessment of patients with a final hospital diagnosis of sepsis: Results of an observational study. *Australasian Emergency Care*, 22, 187-192.
- SMYTH, M. A., BRACE-MCDONNELL, S. J. & PERKINS, G. D. 2016. Identification of adults with sepsis in the prehospital environment: a systematic review. *BMJ Open*, 6, e011218.
- SOLOMKIN, J. S., MAZUSKI, J. E., BRADLEY, J. S., RODVOLD, K. A., GOLDSTEIN, E. J., BARON, E. J., O'NEILL, P. J., CHOW, A. W., DELLINGER, E. P., EACHEMPATI, S. R., GORBACH, S., HILFIKER, M., MAY, A. K., NATHENS, A. B., SAWYER, R. G. & BARTLETT, J. G. 2010. Diagnosis and

- management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*, 11, 79-109.
- STERLING, S. A., MILLER, W. R., PRYOR, J., PUSKARICH, M. A. & JONES, A. E. 2015. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*, 43, 1907-15.
- STUDNEK, J. R., ARTHO, M. R., GARNER, C. L., JR. & JONES, A. E. 2012. The impact of emergency medical services on the ED care of severe sepsis. *Am J Emerg Med*, 30, 51-6.
- STUMPF + KOSENDEY. 2023. *Rettungsdienstinformationen* [Online]. Verfügbar: <https://www.skverlag.de/rettungsdienstschulen/rettungsdienstinfos.html> [abgerufen am 14.03.2023, 14:20].
- SUBBE, C. P., KRUGER, M., RUTHERFORD, P. & GEMMEL, L. 2001. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Qjm*, 94, 521-6.
- SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN. 2019. *Hour-1 Bundle, Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock* [Online]. Verfügbar: <https://sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle.pdf?lang=en-US> [abgerufen am 18.07.2022 2019].
- TANTARATTANAPONG, S. & HEMWEJ, T. 2021. Door-to-antibiotic Time and In-hospital Mortality of Elder Patients Presenting to Emergency Department with Sepsis; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*, 9, e44.
- THÜRINGER RETTUNGSDIENSTGESETZ (THÜRRETTG) VOM 16. JULI 2008. *Thüringer Rettungsdienstgesetz (ThürRettG) vom 16. Juli 2008* [Online]. Verfügbar: <https://landesrecht.thueringen.de/bsth/document/jlr-RettDGTH2008rahmen> [abgerufen am 14.03.2023 14:53].
- TJELMELAND, I. B. M., MASTERSON, S., HERLITZ, J., WNENT, J., BOSSAERT, L., ROSELL-ORTIZ, F., ALM-KRUSE, K., BEIN, B., LILJA, G. & GRÄSNER, J. T. 2020. Description of Emergency Medical Services, treatment of cardiac arrest patients and cardiac arrest registries in Europe. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 28, 103.
- TUSGUL, S., CARRON, P. N., YERSIN, B., CALANDRA, T. & DAMI, F. 2017. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 25, 108.
- VAN DER WEKKEN, L. C., ALAM, N., HOLLEMAN, F., VAN EXTER, P., KRAMER, M. H. & NANAYAKKARA, P. W. 2016. Epidemiology of Sepsis and Its Recognition by Emergency Medical Services Personnel in the Netherlands. *Prehosp Emerg Care*, 20, 90-6.
- VERORDNUNG ÜBER DEN LANDESRETTUNGSDIENSTPLAN
(LANDESRETTUNGSDIENSTPLANVERORDNUNG - LRDPV) VOM 24. OKTOBER 2011.
Verordnung über den Landesrettungsdienstplan (Landesrettungsdienstplanverordnung - LRDPV) vom 24. Oktober 2011 [Online]. Verfügbar: <https://bravors.brandenburg.de/verordnungen/lrdpv#> [abgerufen am 14.03.2023 15:03].
- VERORDNUNG ZUR DURCHFÜHRUNG DES HESSISCHEN RETTUNGSDIENSTGESETZES VOM 3. JANUAR 2011.
Verordnung zur Durchführung des Hessischen Rettungsdienstgesetzes vom 3. Januar 2011 [Online]. Verfügbar: <https://www.rv.hessenrecht.hessen.de/bshe/document/jlr-RettDGVHEV3IVZ> [abgerufen am 14.03.2023 14:52].
- VINCENT, J. L., ZHANG, H., SZABO, C. & PREISER, J. C. 2000. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 1781-5.
- WALCHOK, J. G., PIRRALLO, R. G., FURMANEK, D., LUTZ, M., SHOPE, C., GILES, B., GUE, G. & DIX, A. 2017. Paramedic-Initiated CMS Sepsis Core Measure Bundle Prior to Hospital Arrival: A Stepwise Approach. *Prehosp Emerg Care*, 21, 291-300.

- WALLGREN, U. M., CASTRÉN, M., SVENSSON, A. E. & KURLAND, L. 2014. Identification of adult septic patients in the prehospital setting: a comparison of two screening tools and clinical judgment. *Eur J Emerg Med*, 21, 260-5.
- WANG, H. E., SHAPIRO, N. I., ANGUS, D. C. & YEALY, D. M. 2007. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments. *Crit Care Med*, 35, 1928-36.
- WIERSINGA, W. J. & SEYMOUR, C. W. 2018. Handbook of Sepsis.
- YEALY, D. M., MOHR, N. M., SHAPIRO, N. I., VENKATESH, A., JONES, A. E. & SELF, W. H. 2021. Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann Emerg Med*, 78, 1-19.
- ZADROGA, R., WILLIAMS, D. N., GOTTSCHALL, R., HANSON, K., NORDBERG, V., DEIKE, M., KUSKOWSKI, M., CARLSON, L., NICOLAU, D. P., SUTHERLAND, C. & HANSEN, G. T. 2013. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*, 56, 790-7.
- ZARJOU, A. & AGARWAL, A. 2011. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 22, 999-1006.

7.5. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Martin Petzoldt, und auf das Besondere meinem Betreuer, Herrn Dr. med. André Dankert, für die gemeinsame Entwicklung der Fragestellung und der Bereitstellung des Themas, sowie die zuverlässige und vorbildliche Betreuung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Ebenfalls danken möchte ich Frau Dr. rer. nat. Linda Krause für die Hilfe und Zusammenarbeit bei der statistischen Datenauswertung.

Gerne bedanke ich mich bei meiner Familie, Freunden und Kollegen, die stets ihr Interesse an meinem Studium und meiner Doktorarbeit zum Ausdruck gebracht haben und an meinen Erfolg glaubten.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Frau, Dr. rer. soc. oec. Kristina Kraxner, die mich unterstützt, mir mit Rat und Tat zur Seite steht und ohne die diese Dissertation undenkbar gewesen wäre.

7.6. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

7.7. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jochen Kraxner, versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:
(Jochen Kraxner)